Aus der Abteilung für das Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstituts für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen

Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten und bei Schwangeren

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EDITH AILINGER geb. Friedl
aus Passau

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für das Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstituts für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen

Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten und bei Schwangeren

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EDITH AILINGER geb. Friedl
aus Passau

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Schneider
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. H. Ritter

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

INHALT

Teil I: EINLEITUNG 1

1. Historischer Überblick 1
2. Immunologische Grundbegriffe im Transfusionswesen 5
   2.1. Antigen 5
   2.2. Antikörper 6
   2.3. Antigen-Antikörperreaktion, Spezifität, immunologisches Gedächtnis 9
   2.4. Blutgruppensysteme und ihre klinische Bedeutung 13
3. Bisherige Untersuchungen 15
   3.1. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Kranken 15
   3.2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren 20
4. Problemstellung 24

Teil II: EIGENE UNTERSUCHUNGEN 25

1. Material und Methodik 25
   1.1. Material 25
   1.2. Methodik 27
2. Statistische Grundlagen 28
3. Ergebnisse 29
   3.1. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten 29
   3.1. 1. Patientenverteilungen 29
   3.1. 2. Antikörperverteilungen 31
   3.1. 3. Häufigkeiten der gesamten und der definierten Antikörper 35
   3.1. 4. Häufigkeiten der einzelnen Antikörperspezifitäten 38
   3.1. 5. Antikörper des Rhesus-Systems 41
   3.1. 6. Antikörper des Kell-Systems 42
   3.1. 7. Antikörper des Lewis-Systems 42
   3.1. 8. Anti-P_1 43
   3.1. 9. Seltene Antikörper 43
   3.1.10. Undefinierte Antikörper 44

3.2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren 46

Teil III: DISKUSSION 49

1. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten 49
   1.1. Patientenverteilungen 49
   1.2. Häufigkeiten der gesamten und der definierten Antikörper 49
   1.3. Häufigkeiten der einzelnen Antikörperspezifitäten 50
   1.4. Anti-D 51
   1.5. Anti-Kell 52
   1.6. Lewis-Antikörper 54
   1.7. Unspezifische Kälteantikörper 55
2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren .. 55

ZUSAMMENFASSUNG 58

LITERATUR 59

Teil I: EINLEITUNG

1. Historischer Überblick

Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts war das Gelingen einer Bluttransfusion von Mensch zu Mensch ein rein zufälliges Ereignis. Aus einer Statistik über den Ausgang von Transfusionen, die LANDOIS 1875 über den Zeitraum von 1666 bis 1874 aufstellte (Abb. 1), wissen wir, daß von 347 Mensch-zu-Mensch Transfusionen nur 150, d.h. 43 %, erfolgreich waren. Dieser Wert stimmt recht gut mit der statistisch zu erwartenden Erfolgswahrscheinlichkeit überein (Abb. 2). Nur die mit E gekennzeichneten Spender/Empfängerkonstellationen sind sicher erfolgreich. Bei (E) besitzt der Spender Antikörper gegen den Empfänger. Diese Konstellation ist für den Ausgang einer Transfusion günstiger als umgekehrt. Der Patient überlebt wahrscheinlich. Bei Franzosen ist mit folgenden relativen Häufigkeiten h für die einzelnen Blutgruppen des ABO-Systems zu rechnen (PROKOP, GÖHLER 1976): $h(A)=0,47$, $h(B)=0,07$, $h(AB)=0,03$, $h(O)=0,43$. Daraus ergibt sich die "Erfolgswahrscheinlichkeit" $p(E+(E))=0,44$ für eine Bluttransfusion ohne vorherige Blutgruppenbestimmung.

Erfolg	150
kein Erfolg	180
zweifelhafter Erfolg ...	12
Erfolg nicht zu erwarten	3
Tod durch Operation	2
insgesamt	347

Abb. 1 Mensch-zu-Mensch Transfusionen von 1666 bis 1874 (LANDOIS 1875, aus SACHS 1968)

Spender / Empfänger	A	B	AB	O
A	E			
B		E		
AB	(E)	(E)	E	(E)
O				E

Abb. 2

UNIV. LEIPZIG

Mißlang die Transfusion, führte dies oft zum Tod des Patienten; dabei beobachtete man Symptome, die man heute unter den Schockbegriff zusammenfaßt (SACHS 1968). Aufgrund des hohen Risikos wurde die Bluttransfusion daher nur vereinzelt durchgeführt.

Erst die Entdeckung des ABO-Systems durch LANDSTEINER schuf die entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Bluttransfusion von Mensch zu Mensch. LANDSTEINER schrieb im Jahre 1901, "daß öfters Blutserum von normalen Menschen rothe Blutkörperchen anderer gesunder Individuen zu verklumpen im Stande ist". Daraufhin nahm er Blutproben von sechs Kollegen, sonderte das Serum ab, stellte eine etwa 5 %ige Blutaufschwemmung in 0,6 %iger Kochsalzlösung her und mischte jedes Serum mit jeder Blutaufschwemmung. Seine Beobachtungen faßte er in Tab. 1 zusammen. Damit konnte er die drei häufigsten Blutgruppen des ABO-Systems erklären. Die vierte und seltenste Blutgruppe, die AB-Gruppe, wurde 1902 von seinen Schülern DECASTELLO und STURLI (1902) entdeckt. Damit war unser heutiges ABO-System bis auf die Unterteilung der A-Gruppe in A_1 und A_2, die erst später erfolgte, komplett.

Tabelle 1 "betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer" (LANDSTEINER 1901)

Serum von	Dr. St.	Dr. Plecn.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.	Blutgruppe
Dr. St.	-	+	+	+	+	-	O
Dr. Plecn.	-	-	+	+	-	-	A
Dr. Sturl.	-	+	-	-	+	-	B
Dr. Erdh.	-	+	-	-	+	-	B
Zar.	-	-	+	+	-	-	A
Landst.	-	+	+	+	+	-	O
Blutkörperchen von:	Dr. St.	Dr. Plecn.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.	

Da es in der Folgezeit trotz der Übertragung ABO-kompatiblen Blutes zu Transfusionszwischenfällen kam, wurden laufend "neue" Blutgruppensysteme erforscht.

1927 entdeckten LANDSTEINER und LEVINE (1927a) durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichen Erythrocyten die Antikörper Anti-M und -N. Anti-S fanden 1947 WALSH und MONTGOMERY (1947) im Blut einer Frau nach der Geburt eines mazerierten Kindes. Das zum S-Antigen gehörende Allel s beschrieben LEVINE, KUHMICHEL, WIGOD und KOCH 1951.

Das P_1-Antigen wurde zugleich mit M und N 1927 von LANDSTEINER und LEVINE (1927b) mithilfe von Kaninchenimmunserum entdeckt. Heute kennt man drei Antigene des P-Systems: P_1, P und P^k. 79 % der Menschen besitzen P_1 und P (P_1-Gruppe), 21 % besitzen nur P (P_2-Gruppe); P^k kommt selten vor. Entsprechend ist der häufigste Antikörper des P-Systems Anti-P_1 (RACE and SANGER 1968).

1939 beobachteten LEVINE und STETSON (1939), daß die Mutter eines Neugeborenen mit schwerem Ikterus nach Transfusion von Blut ihres Mannes eine schwere hämolytische Transfusionsreaktion zeigte. Sie schlossen daraus, daß der Transfusionsreaktion und der Schädigung des Kindes derselbe Antikörper zugrundelag, und daß das zugehörige Antigen vom Vater auf das Kind vererbt worden war. Später stellte sich heraus, daß dieser Antikörper mit dem Rhesus-Antikörper, den LANDSTEINER und WIENER (1940) 1940 durch Immunisierung von Kaninchen mit Blutkörperchen vom Rhesusaffen erhielten, identisch war. Dieser Antikörper reagierte mit 85 % der Blutproben von Angehörigen der weißen Rasse in New York; er wurde später als D-Antikörper bezeichnet (DIAMOND 1974). Heute kennt man folgende Rh-Antigene: D, C, E, c, e, ce (f), Ce, C^w, V (ce^s), G, VS (RACE and SANGER 1968).

Mithilfe des Antiglobulinverfahrens entdeckten COOMBS, MOURANT und RACE (1946) 1945 einen Antikörper im Serum einer Mutter von Kindern mit Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn); er wurde nach dem Namen der Patientin Anti-Kell

genannt. Dieser Antikörper agglutinierte etwa 5 bis 10 % der Erythrocyten von Europäern. 1949 beschrieben LEVINE, BACKER, WIGOD und PONDER einen Antikörper bei der Mutter eines Kindes mit leichter hämolytischer Anämie. Dieser Antikörper zeichnete sich durch eine sehr hohe Agglutinationsrate aus. Er wurde nach dieser Frau Anti-Cellano genannt. Parallele Versuche mit Anti-Kell und Anti-Cellano zeigten, daß die Gene für Kell und Cellano Allele sind. Heute zählt man u.a. folgende Antigene zum Kell-System: K (Kell), k (Cellano), Kp^a (Penney), Kp^b (Rautenberg), K^u (Peltz), Js^a (Sutter) und Js^b (Matthews).

1946 entdeckte MOURANT (1946) in den Seren zweier Frauen, deren Säuglinge wahrscheinlich an Mhn litten, einen Antikörper, der mit keinem der bisher bekannten Antikörper übereinstimmte. Er bezeichnete ihn als Lewis-Antikörper (Anti-Le^a). Einen Antikörper mit antithetischer Reaktion fand 1948 ANDRESEN (1948); er nannte ihn Anti-Le^b. Bemerkenswert ist am Lewis-System, daß Menschen mit Le^a (18 %) zwar Le^a-Antigen, aber keine Substanzen des ABO-Systems im Speichel ausscheiden.

Im selben Jahr fanden CALLENDER und RACE (1948) bei einem Patienten mit Lupus erythematodes einen Antikörper, der durch Bluttransfusion entstanden war. Sie nannten ihn nach dem Blutspender, Lutheran, Anti-Lu^a. Acht Jahre später entdeckten CUTBUSH und CHANARIN (1956) Anti-Lu^b. Seit 1971 gibt es zahlreiche Veröffentlichungen über weitere Merkmale des Lutheran-Systems: Lu^1 (Lu^a), Lu^2 (Lu^b), Lu^3 bis Lu^{13} (PROKOP, GÖHLER 1976).

"During the investigation of a hemolytic transfusion reaction, it was observed that the patient's serum contained an isoantibody, the reaction of which did not correspond with those of known blood group systems" schrieben 1950 CUTBUSH, MOLLISON und PARKIN. Den neuen Antikörper nannten sie Anti-$Duffy^a$ (Anti-Fy^a). 1951 entdeckten IKIN, MOURANT, PETTENKOFER und BLUMENTHAL (1951)

das erwartete Anti-Fy^b im Serum einer Wöchnerin bei einer Routineuntersuchung.

Im selben Jahr wiesen ALLEN, DIAMOND und NIEDZIELA (1951) im indirekten COOMBS-Test einen Antikörper nach, der bei einer Frau nach der Geburt eines Kindes mit Mhn auftrat. Das Blut des Kindes ergab einen positiven direkten COOMBS-Test. Der Antikörper wurde nach dem Sohn von Mrs. Kidd Jk^a genannt. Der entsprechende Jk^b-Antikörper wurde von PLAUT et al. (1953) bei einer Frau anläßlich eines Transfusionszwischenfalls nach der zweiten Transfusion gefunden.

In der Folgezeit wurde noch eine Reihe "neuer" Blutgruppenantigene und -antikörper beschrieben, so daß man zur Zeit ca. 150 unterschiedliche Antigene an menschlichen Erythrocyten kennt (SCHNEIDER). Man muß sich aber im klaren darüber sein, daß es sich dabei nur um einen kleinen Teil der tatsächlich vorhandenen Erythrocytenantigene handelt. Die Anzahl der Antigene ist so groß, daß jedes Individuum als Träger einer einmaligen Antigenkombination anzusehen ist. Die Transfusion vollkommen identischen Blutes ist daher unmöglich.

2. Immunologische Grundbegriffe im Transfusionswesen

2.1. Antigen

Ein Antigen ist eine Substanz, die die Produktion von Antikörpern auslösen und selbst mit diesen reagieren kann. Es ist aus zwei Teilen aufgebaut:

- einem unspezifischen hochmolekularen Trägermolekül, das ein Protein, Lipid oder Polysaccharid sein kann, und
- einer spezifischen determinanten Gruppe, die auch als Epitop bezeichnet wird (AILINGER et al. 1980).

Die Antigene in der Erythrocytenwand werden als Blutgruppenantigene bezeichnet. Leukocyten-, Thrombocyten- und Plasma-Antigene fallen nicht unter diesen Begriff. Sie ergeben zusammen mit den Erythrocytenantigenen die "Blutindividualität" (BUNDSCHUH, SCHNEEWEISS 1979).

Die Erythrocytenantigene sind meist Glykosphingolipide. Einige bereits erforschte determinante Gruppen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Tabelle 2 Determinante Gruppen von Blutgruppenantigenen (nach WATKINS 1979). Gal = Galactose, Fuc = Fucose, GlcNAc = N-acetyl-glucosamin, GalNAc = N-acetyl-galactosamin.

Name	Chemischer Aufbau
H	β-Gal-(1-3 oder 1-4)-β-GlcNAc ... α-Fuc-(1-2)
A	α-GalNAc-(1-3)-β-Gal-(1-3 oder 1-4)-β-GlcNAc ... α-Fuc-(1-2)
B	α-Gal-(1-3)-β-Gal-(1-3 oder 1-4)-β-GlcNAc ... α-Fuc-(1-2)
Le^a	β-Gal-(1-3)-β-GlcNAc ... Ceramid α-Fuc-(1-4)
Le^b	β-Gal-(1-3)-β-GlcNAc ... Ceramid α-Fuc-(1-2) α-Fuc-(1-4)
P	β-GalNAc-(1-3)-α-Gal-(1-4)-β-Gal-(1-4)-Glc ... Ceramid
P_1	α-Gal-(1-4)-β-Gal-(1-4)-β-GlcNAc-(1-3)-β-Gal (1-4)-Glc ... Ceramid
p^k	α-Gal-(1-4)-β-Gal-(1-4)-Glc ... Ceramid

2.2. Antikörper

Ein Antikörper ist ein antigenspezifischer Stoff mit der Fähigkeit, spezifisch mit der (den) determinanten Gruppe(n) des Antigens zu reagieren. Antikörper sind Plasmaproteine, genauer γ-Globuline; man nennt sie auch Immunglobuline, abgekürzt Ig.

Eine "Antikörpereinheit" (Abb. 3) besteht aus zwei schweren Proteinanteilen (H-Ketten mit ca. 450 Aminosäuren), zwei leichten Proteinanteilen (L-Ketten mit ca. 220 Aminosäuren) und aus Kohlenhydratanteilen. Antikörper sind daher

chemisch Glykoproteine. Alle Ketten bestehen aus einem Teil mit variabler Aminosäurensequenz am N-terminalen Ende (V-Region) und einem Teil mit konstanter Aminosäurensequenz (C-Region). Jede "Antikörpereinheit" verfügt also an ihren N-terminalen Enden über zwei identische, von variablen Anteilen einer schweren und einer leichten Polypeptidkette gemeinsam geformten Bindungsstellen (Paratope). Dadurch ist es möglich, daß sich eine "Antikörpereinheit" an zwei identische Epitope gleichzeitig anlagert und so eine Brücke zwischen diesen beiden Epitopen bildet (KELLER 1977).

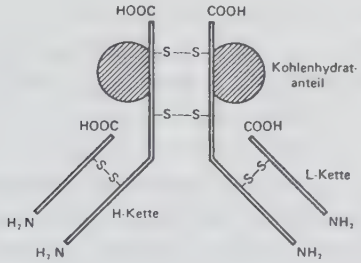

Abb. 3 Struktur einer "Antikörpereinheit" (aus AILINGER et al. 1980)

Heute unterscheidet man im menschlichen Plasma fünf Immunglobulinklassen (Tab. 3). Bei einigen Klassen besteht das Antikörpermolekül aus nur einer "Antikörpereinheit"; bei Ig M -Molekülen sind fünf, bei Ig A -Molekülen zwei solche Einheiten durch Disulfidbindung über eine zusätzliche Peptidkette (J-Kette) zu einem Ig-Molekül zusammengefaßt (KELLER 1977).

Unter den fünf Immunglobulinklassen befinden sich die blutgruppenspezifischen Antikörper vor allem in den Klassen Ig M und Ig G. Nach ihrer Genese kann man sie in reguläre und irreguläre Antikörper einteilen (BUNDSCHUH, SCHNEEWEISS 1979).

Tabelle 3 Immunglobulinklassen des Menschen (aus AILINGER et al. 1980)

Klasse	H-Kette Typ	H-Kette Molekulargewicht	Molekulargewicht des Antikörpers	Kohlenhydratanteil	Serumkonzentration ($g \cdot l^{-1}$)
Ig G	γ	53 000	160 000	0,03	8 –18
Ig A	α	56 000	160 000	0,08	1 – 4
Ig D	δ	69 700	150 000	0,13	0,01– 0,4
Ig E	ϵ	72 500	190 000	0,11	0 – 0,0005
Ig M	μ	65 000	1 000 000	0,12	0,7 – 2,5

R e g u l ä r e Antikörper ("Normalantikörper" = early immune antibodies) sind die Isoagglutinine des ABO-Systems Anti-A und Anti-B. Sie werden auch komplette Antikörper genannt, da sie mit ihren korrespondierenden Antigenen bei Zimmertemperatur ohne ein vermittelndes Agens mit Agglutinatbildung reagieren. Als Entstehungsursache werden hauptsächlich Mikroorganismen angenommen, die die verschiedenen Körperregionen seit frühester Kindheit besiedeln. Dabei kommt es zu einer frühzeitigen Immunisierung mit überwiegender Bildung von Ig M. Für diese Form der Entstehung spricht, daß die Antikörper des ABO-Systems bei Neugeborenen immer fehlen und erst im Laufe der ersten Lebensmonate gebildet werden.

I r r e g u l ä r e Antikörper (Immunantikörper = immune antibodies) sind Antikörper, die durch nachweisbare Immunisierung gebildet werden. Sie können sowohl dem Ig M- als auch dem Ig G-Typ angehören. Da irreguläre Ig M-Antikörper in vivo meist keine Hämolyse hervorrufen, weil sie in der Regel keine komplementbindenden Eigenschaften besitzen, spielen sie in der Transfusionsmedizin nur eine geringe Rolle (SCHNEIDER). Irreguläre Antikörper der Ig G-Klasse werden auch als "inkomplette" Antikörper bezeichnet, da sie aufgrund ihrer kleineren Molekülgröße in vitro keine Agglutination von Erythrocyten hervorrufen können. Für ihren Nachweis sind besondere Bedingungen erforderlich. Im Gegensatz zu Ig M-Antikörpern benötigen sie eine Brutschrank-

temperatur von 37 °C und einen "Agglutinationsvermittler". Kommt es durch Zusatz von Konglutinin (Supplement), z.B. Rinderalbumin, zur Agglutination, so spricht man von "inkompletten", konglutinierenden, irregulären Antikörpern. Benötigt man darüber hinaus noch ein Anti-Human-Gammaglobulin (COOMBS-Serum), um die antikörperbeladenen Erythrocyten miteinander zu agglutinieren, so spricht man von "inkompletten", COOMBS-obligaten, irregulären Antikörpern.

Nach der Herkunft des Antigens lassen sich die Blutgruppenantikörper, ebenso wie alle Antikörper, in Auto-, Iso- und Hetero-Antikörper einteilen (BUNDSCHUH, SCHNEEWEISS 1979).

A u t o - A n t i k ö r p e r sind Antikörper, die sich gegen körpereigenes Antigen richten. Erythrocytäre Auto-Antikörper führen zur erworbenen hämolytischen Anämie. Nach ihrem Wirkungsoptimum in vitro (W.O.) unterteilt man sie in

- Kälteantikörper (W.O. unter 37 °C),
- Wärmeantikörper (W.O. bei 37 °C) und
- biphasische oder bithermische oder DONATH-LANDSTEINER-Hämolysine (W.O. sowohl bei 0 °C als auch bei 37 °C).

I s o - A n t i k ö r p e r entstehen als Reaktion auf arteigenes, individualfremdes Antigen. Zu ihnen gehören die regulären und irregulären Blutgruppenantikörper.

H e t e r o - A n t i k ö r p e r werden durch Immunisierung mit artfremden Antigen gebildet. Das Anti-Human-Gammaglobulin, das man durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichen Erythrocytenantigenen gewinnt, zählt dazu.

2.3. Antigen-Antikörperreaktion, Spezifität, immunologisches Gedächtnis (KELLER 1977, AILINGER et al. 1980)

Eine Antigen-Antikörperreaktion ist ein spezifischer Zusammenschluß eines Antigens mit einem korrespondierenden Antikörper durch Bindung zwischen Epitop des Antigens und Paratop des Antikörpers. Die Bindungskräfte sind:

- Wasserstoffbrückenbindungen,
- hydrophobe Wechselwirkungen,
- Ionenbindung und
- VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung.

Entscheidend für die Stabilität des Antigen-Antikörper-Komplexes sind aber weniger die relativ schwachen Bindungskräfte, als vielmehr das sterische Ineinanderpassen der Bindungspartner im Sinne eines "Schlüssel-Schloß-Mechanismus".

Die Reaktion eines Antikörpers mit einem molekularen, multivalenten Antigen zu einem unlöslichen "Gitter" bezeichnet man als P r ä z i p i t a t i o n s r e a k t i o n (Abb. 4).

Kommen Partikel (Zellen und hochmolekulare Korpuskel) mit Antikörpern in Kontakt, die gegen ihre Oberflächenantigene gerichtet sind, so bilden sich auf ihrer Oberfläche Antigen-Antikörper-Komplexe. Die Beladung der Partikel mit solchen Immunkomplexen kann in Abhängigkeit von der Dichte des Antigens sowie von der Art und Menge des zur Verfügung stehenden Antikörpers unterschiedliche Folgen haben: Opsonierung, Agglutination oder Zytolyse.

Bei der O p s o n i e r u n g (Abb. 5) werden Partikel u.a. mit Antikörpern markiert, um sie phagocytierenden Zellen zugänglich zu machen.

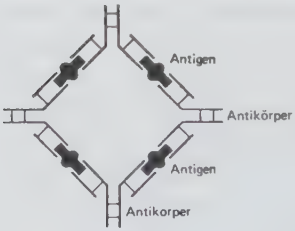

Abb. 4 Präzipitations-reaktion

Abb. 5 Opsonierung

Die spezifische Vernetzung antigentragender Partikel bezeichnet man als A g g l u t i n a t i o n (Abb. 6). Antikörper, die die Agglutination von Erythrocyten (Hämagglutination) bewirken, werden als Agglutinine bezeichnet; ihre komplementären Antigene heißen Agglutinogene. Die Annäherung der Erythrocyten wird durch deren Hydratmantel und die elektrostatische Abstoßung der negativen Oberflächenladung behindert. Zur Überwindung dieser Repulsionskräfte ist, auch bei gutem Aufeinanderpassen von Epitop und Paratop, eine gewisse Menge an Antikörper nötig. Eine hohe Zahl von Bindungen zwischen benachbarten Zellen oder ein polyvalenter Antikörper, z.B. IgM, begünstigen daher die Agglutination.

Die Interaktion von Zellmembranantigenen mit komplementbindenden Antikörpern kann in Gegenwart von Komplement[1] zur Z y t o l y s e (Abb. 7) führen. Die Destruktion der Erythrocytenwand auf diese Weise und der dadurch ermöglichte Austritt von Hämoglobin wird als Immunhämolyse bezeichnet. In vivo wird sie durch hämolysierende Iso- und Auto-Antikörper ausgelöst. Die ersteren treten beim Mhn und den hämolytischen Transfusionszwischenfällen auf. Hämolysierende Auto-Antikörper sind Wärme- oder Kälteantikörper oder biphasische Hämolysine (S. 9).

Das Immunsystem besitzt nicht nur die Fähigkeit zur Erkennung eines Antigens, sondern auch die Fähigkeit, den ersten Kontakt mit einem bestimmten Antigen in Erinnerung zu behalten. Kommt ein Organismus zum ersten Mal mit einem Antigen in Kontakt, so tauchen nach einer gewissen Zeit

---

[1] Das Komplementsystem ist ein aus Glykoproteinen bestehendes komplexes Enzymsystem. Seine Einzelkomponenten liegen als inaktive Vorläufer im zirkulierenden Blut und in den übrigen Körpersäften vor. Kommt es zur kaskadenartigen Aktivierung durch komplementbindende Immunglobuline, so werden Substanzen frei, die direkt oder indirekt folgendes bewirken können: Zytolyse, zelluläre Chemotaxis, gesteigerte Phagocytose, gesteigerte Gefäßwandpermeabilität und Gefäßverengung.

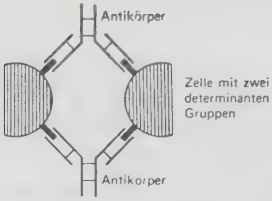

Abb. 6 Agglutinations-reaktion

Abb. 7 Zytolyse

Antikörper, meist zur IgM-Klasse gehörend, im Blut auf (Primärreaktion, Sensibilisierung, Abb. 8). Der Antikörpertiter erreicht aber nur bescheidene Werte und fällt dann wieder ab. Kommt es danach zu einem erneuten Kontakt mit dem Antigen, so ist die Antikörperantwort im Vergleich zum ersten Mal verändert: der Antikörpertiter steigt rasch an, erreicht wesentlich höhere Titer und persistiert länger als beim ersten Mal; außerdem paßt der Antikörper genauer zu dem Antigen, so daß eine geringere Menge Antikörper nötig ist, um eine bestimmte Menge an Antigen zu binden. Die verantwortlichen Zellen für diese Sekundärimmunantwort (Abb. 8) - auch booster-effect genannt - sind die memory-cells. Sie proliferieren unmittelbar nach dem Antigenkontakt und synthetisieren IgG (KELLER 1977).

Die Sekundärimmunantwort ist auch der immunologische Mechanismus, der bei einem Transfusionszwischenfall oder einem Mhn abläuft. Im ersteren Fall transfundiert man einem Individuum Blut, gegen dessen Antigene es bereits sensibilisiert ist, und es kommt zu einem beschleunigten Erythrocytenabbau. Das Reaktionsspektrum reicht dabei von einer kaum merklichen Abbausteigerung der Erythrocyten im RES bis zur akuten intravasalen Hämolyse mit schwerem Schock (KOSLOWSKI et al. 1978, PINEDA et al. 1978). Bei einem Mhn gelangen die IgG-Antikörper einer bereits

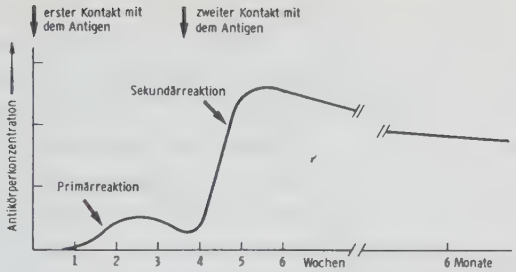

Abb. 8 Serumantikörperspiegel bei der Primär- und Sekundärreaktion (aus KELLER 1977)

sensibilisierten Mutter durch die plazentare Schranke in den Fetus und führen dort zur Hämolyse. Die Abbauprodukte des Hämoglobins sind für den Fetus besonders schädlich, da sie noch nicht in ausreichender Menge in der Leber konjugiert werden können und sich im Gehirn ablagern, so daß der gefährliche Kernikterus entsteht.

2.4. Blutgruppensysteme und ihre klinische Bedeutung

In Tab. 4 sind die klinisch bedeutsamsten Blutgruppensysteme nach ihrer Wichtigkeit geordnet aufgeführt.

Aus technischen und wirtschaftlichen Gründen werden heute für eine Bluttransfusion üblicherweise nur die ABO-Blutgruppenzugehörigkeit, das Rhesus-Antigen D und in einigen Blutzentralen - auch in Tübingen - das K-Antigen bestimmt. Eine Sensibilisierung durch nicht berücksichtigte Antigene toleriert man dabei.

Allein die Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Tübingen hat 1979 10 800 und 1980 9 800 Vollblutkonserven für Transfusionen ausgegeben; die Zahl der Konserven aus Erythrocytensediment und gewaschenen Erythrocyten lag 1979 bei 7 250, 1980 bei 6 600.

Angesichts der großen Anzahl nicht berücksichtigter Blutgruppen-Antigene und der hohen Transfusionshäufigkeit ist die Wahrscheinlichkeit, auf einen sensibilisierten

Tabelle 4 (nach SCHNEIDER)

Blutgruppensystem	Antigene
ABO [1]	A_1, A_2, B, 0
Rhesus	D/d, C/c, E/e, D^u, C^w
Kell	K, k
Duffy	Fy^a, Fy^b
Lutheran	Lu^a, Lu^b
Kidd	Jk^a, Jk^b
MNSs	M, N, S, s
Lewis	Le^a, Le^b

[1] Die Gruppen A und AB werden in A_1, A_2 und A_1B und A_2B unterteilt. A_1 hat zwei Antigene A_1 und A, während A_2 nur A-Substanzen hat. A_2-Personen können daher Anti-A_1 besitzen. Zur serologischen Unterscheidung zwischen der A_1- und A_2-Gruppe verwendet man Anti-H. Dabei handelt es sich um ein Kälteagglutinin, das bei A_1- und A_1B-Personen vorkommen kann. Die komplementäre H-Substanz nimmt in der Reihenfolge 0, A_2, A_2B, A_1B, A_1 ab. A_1-Erythrocyten werden nicht von Anti-H agglutiniert.

Empfänger zu treffen, nicht gering. So hat sich z.B. die Häufigkeit definierter irregulärer Antikörper bei Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen von 1966 bis 1974 von 0,4 auf 1 % erhöht. Die Bereitstellung von kompatiblem Blut für solche Patienten kann manchmal sehr schwierig sein. Neben Antikörpern gegen Erythrocytenantigene können aber auch Antikörper gegen Leukocyten- und Thrombocytenantigene vorkommen. Es ist daher im Sinne der Patienten nötig, eine Bluttransfusion nur bei sinnvoller Indikationsstellung durchzuführen und nur die Blutbestandteile zu transfundieren, die benötigt werden ("Transfusion nach Maß", SCHNEIDER).

Bei den "Transfusionsvorgängen" während Schwangerschaft und Geburt spielt das Rhesus-Blutgruppensystem und darunter besonders das D-Antigen die bedeutendste Rolle. Treten beim Geburtsvorgang Erythrocyten mit D-Antigenen in den Kreislauf einer rh-negativen (=dd) Mutter über, so kommt es zur Bildung von D-Ig G -Antikörpern, die bei der nächsten Schwangerschaft die plazentare Schranke durchdringen können und zur Zerstörung der kindlichen Erythrocyten führen. Es ist daher wichtig, die Rhesuskonstellation der Mutter und des Vaters zu kennen, um bei einer Inkompatibilität rechtzeitig die Anti-D-Ig G -Immunprophylaxe durchführen zu können. Im Gegensatz zum Rhesussystem und anderen Ig G -Antikörper bildenden Blutgruppensystemen spielt das ABO-System bei der Schwangerschaft nur eine geringe Rolle, da seine Antikörper zum Ig M -Typ gehören und die plazentare Schranke kaum durchdringen können.

3. Bisherige Untersuchungen

3.1. Irreguläre Blutgruppen-Antikörper bei Kranken

Die Tabellen 5, 6a und 6b geben einen Überblick über die Ergebnisse einiger Autoren, die Häufigkeit, Art, Geschlechtsverteilung und Genese irregulärer Antikörper untersucht haben. Es wurden nur Untersuchungen bei potentiellen Blutempfängern, nicht bei Spendern, ausgewählt, um möglichst gleiche Alters- und Geschlechtsverteilungen der Untersuchten zu erhalten. Da meist nur die Zahl der Antikörperträger und nicht der Antikörper angegeben war - es gibt Antikörperträger mit mehreren Antikörpern -, war noch eine Umrechnung in die tatsächlichen Antikörperhäufigkeiten nötig. Dies war nur bei Arbeiten möglich, in denen Untersuchungsumfang und Antikörperspezifitäten aufgeführt waren. Unspezifische Kälte- und Wärmeantikörper sowie nicht spezifizierbare Antikörper wurden in den Tabellen nicht

Tabelle 5 Überblick über die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen

Literatur	Untersuchungsort	Zeitraum	UZ [1]	AK-Z [2]	Relative AK-Häufigkeit (%)
SCHNEIDER (1967)	Chirurg. Klinik Tübingen	1966	5 951	25	0,42
OTTEN (1975)		1971-74	16 528 davon: 9 151 m 7 107 w	173 68 m 105 w	1,06 0,74 m 1,48 w
MAURER, BÜTTNER (1975)	Chirurg. Klinik Heidelberg	1973-74	10 251	73	0,71
SCHRICKER, KLUGE (1976) [3]	Chirurg. Klinik Erlangen	1973-76	950 davon: 592 m 358 w	27 14 m 13 w	2,84 2,36 m 3,63 w
GIBLETT (1977)	Puget Sound Blood Center (USA)	1956-57 1974-75	21 000 ± 500 43 000 ± 500	231 704	1,10 1,64

[1] UZ = Anzahl der Untersuchten oder der Untersuchungen

[2] AK-Z = Anzahl der Antikörper

[3] nur Patienten nach Transfusionen

berücksichtigt, da ihre Häufigkeiten nur in zwei Arbeiten (bei OTTEN 1975 und MAURER, BÜTTNER 1975) angegeben waren.

Von zwei Kliniken liegen Untersuchungen über jeweils zwei Zeiträume vor. Darin zeigt sich eine deutliche Zunahme der Antikörperhäufigkeit mit der Zeit. Lag der Antikörperanteil in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen 1966 noch bei 0,4 %, so stieg er bis 1971-74 auf 1,06 % ($\chi^2 = 19{,}68$; $p < 0{,}001$). Das Puget Sound Blood Center in Seattle (GIBLETT 1977) verzeichnete eine Zunahme der relativen Antikörperhäufigkeit von 1956/57 bis 1974/75 um 50 % von 1,1 % auf 1,6 % ($\chi^2 = 28{,}28$; $p < 0{,}001$).

Eine signifikant höhere Gesamtantikörperhäufigkeit bei Frauen gegenüber Männern wird von OTTEN (1975), MAURER und BÜTTNER (1975), SCHRICKER und KLUGE (1976) und von GIBLETT (1977) beschrieben.

Tabelle 6a Anteile der einzelnen definierten Antikörper an der Gesamtzahl der Untersuchten (in %) aus fünf verschiedenen Untersuchungen

Autor / Jahr / Anti-	SCHNEIDER 1966	OTTEN 1971-74			MAURER, BÜTTNER 1973-74			SCHRICKER, KLUGE 1973-74	GIBLETT	
									1956/57	1974/75
	m + w	m	w	m + w	m	w	m + w	m + w	m + w	m + w
D	0,16	0,14	0,56	0,33	0,12	0,40	0,24	0,11	0,77	0,52
C	0,05	0,05	0,15	0,10	0,05	0,20	0,12			
c	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02		0,02	0,21	+e 0,16	+e 0,49
C^w		0,01		0,01						
E	0,05	0,02	0,08	0,05	0,02	0,11	0,06	0,84		
K	0,07	0,10	0,13	0,11	0,10	0,16	0,13	0,74	0,13	0,40
Kp^a			0,01	0,01			0,01			
Fy^a		0,01	0,03	0,02			0,01	0,11	$+Fy^b$ $+Jk^b$ 0,04	$+Fy^b$ $+Jk^b$ +S 0,23
Jk^a			0,01	0,01			0,01			
Lu^a	0,02	0,01	0,03	0,02						
M		0,02	0,03	0,02				0,21		
N			0,01	0,01						
S	0,02							0,11		
Le^a	0,03	0,21	0,27	0,23			0,03	0,21		
Le^b		0,04	0,01	0,03			0,02	0,21		
P_1		0,11	0,13	0,12			0,06	0,11		
Antikörper gesamt	0,42	0,74	1,48	1,06	?	?	0,70	2,84	1,1	1,64
UZ	5 951	9151	7107	16258	5753	4498	10251	950	21 000 ± 500	43 000 ± 500

a) MAURER und BÜTTNER haben bei der Geschlechtsverteilung der Antikörper nur die Rh-Antikörper und Anti-K angegeben.

In Tab. 6a und 6b konnten nur die Geschlechtsverteilungen der einzelnen Antikörper aus der Untersuchung von OTTEN (1975) vollständig angegeben werden; bei den anderen Autoren fehlten entweder die Antikörperspezifizierungen oder die Untersuchungszahlen für Männer und Frauen.

Tabelle 6b Anteil der einzelnen Antikörper an der Gesamtzahl der definierten Antikörper (in %) aus fünf verschiedenen Untersuchungen

Autor / Jahr / Anti-	SCHNEIDER 1966	OTTEN 1971-74			MAURER, BÜTTNER 1973-74	SCHRICKER, KLUGE 1973-74	GIBLETT 1956/57	GIBLETT 1974/75
	m + w	m	w	m + w	m + w	m + w	m + w	m + w
D	40	19,12	38,10	30,64	34,72	3,70	70,13	31,96
C	12	7,35	10,48	9,25	16,67			
c	4	1,47	0,95	1,16	2,78	7,41	+e 14,72	+e 30,11
C^w		1,47		0,58				
E	12	2,94	5,71	4,62	8,33	29,63		
K	16	13,24	8,57	10,40	18,06	25,93	11,69	24,15
Kp^a			0,95	0,58	1,39			
Fy^a		1,47	1,90	1,73	1,39	3,70	$+Fy^b$ $+Jk^b$ 3,46	$+Fy^b$ $+Jk^b$ +S 13,78
Jk^a			0,95	0,58	1,39			
Lu^a	4	1,47	1,90	1,73				
M		2,94	1,90	2,31		7,41		
N			0,95	0,58				
S	4					3,70		
Le^a	8	27,94	18,10	21,97	4,17	7,41		
Le^b		5,98	0,95	2,89	2,78	7,41		
P_1		14,71	8,57	10,98	8,33	3,70		
Antikörper gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

Die Antikörperhäufigkeit vor und nach Bluttransfusion haben MAURER und BÜTTNER (1975) sowie SCHRICKER und KLUGE (1976) ermittelt. MAURER und BÜTTNER (1975) fanden bei der Voruntersuchung 0,71 % irreguläre Antikörper (s. Tab. 5 und 6a), bei der Nachuntersuchung von 524 Blutempfängern lag der Anteil bei 3,6 %. Davon waren ca. 1 % Anti-K, 1 % Anti-E, 0,6 % Anti-Le^a, 0,4 % Anti-D und 0,6 % andere (Anti-C, -c und -S). Im Untersuchungsgut von SCHRICKER und KLUGE (1976) war die Antikörperhäufigkeit vor Durchführung der Transfusion 0,95 %, ca. drei Monate danach 2,8 %. Da

SCHRICKER und KLUGE (1976) nur bei den Nachuntersuchten die gefundenen Antikörper spezifiziert haben, wurden nur die Ergebnisse der Nachuntersuchung in Tab. 5, 6a und 6b aufgenommen.

Beim Vergleich der Arbeiten sollte man noch berücksichtigen, daß außer bei SCHRICKER und KLUGE (1976) und bei GIBLETT (1977) der Stichprobenumfang gleich der Untersuchungszahl war. Doppeluntersuchungen vergrößern aber fälschlicherweise die Stichprobe und führen zu einer scheinbar geringeren Antikörperhäufigkeit.

Bei der Differenzierung der Antikörper (Tab. 6a und 6b) fällt folgendes auf:

- Bei den Voruntersuchungen, die nicht nach Männern und Frauen unterteilt waren, besaß Anti-D stets den größten Anteil an den gesamten Antikörpern. In den Arbeiten mit Geschlechtsverteilungen (OTTEN 1975 und MAURER, BÜTTNER 1975) war bei den Männern die Anti-D-Häufigkeit etwa 1/4 derjenigen, die bei den Frauen vorlag, und ungefähr gleich hoch wie die Anti-K-Häufigkeit.
- Ordnet man die Untersuchungen nach der Zeit, so zeigt sich ein deutlicher Rückgang des Anti-D-Anteils an den gesamten definierten Antikörpern: 1956/57 70 % (GIBLETT 1977), 1966 40 % (SCHNEIDER 1967), 1971-75 31-35 % (OTTEN 1975; MAURER, BÜTTNER 1975; GIBLETT 1977). Der Anti-D-Anteil an den untersuchten Patienten entwickelte sich jedoch unterschiedlich. In Tübingen stieg die Anti-D-Häufigkeit zwischen 1966 und 1971-74 auf das Doppelte an, von 0,16 % auf 0,33 % ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,05$). Für die übrigen Antikörper ergab sich beim Vergleich der Tübinger Untersuchungen untereinander und mit der aus Heidelberg kein signifikanter Häufigkeitsunterschied. GIBLETT (1977) verzeichnete dagegen im Puget Sound Blood Center einen deutlichen Abfall der Anti-D-Häufigkeit von 0,77 % auf 0,52 % ($\chi^2 = 14,46$; $p < 0,001$) und einen signifikanten Anstieg der anderen definierten Antikörper (χ^2 war stets größer als 30, $p < 0,001$).

- Relativ hohe Anteile an den gesamten definierten Antikörpern besaßen auch Anti-C (9-17 %), Anti-E (5-30 %), Anti-K (10-26 %) und Anti-Le^a (4-22 %).
- Bei den Nachuntersuchungen von SCHRICKER und KLUGE (1976) ist besonders der hohe Anteil an Anti-E (30 %) und Anti-K (26 %) und der geringe Anteil an Anti-D (3,7 %) bemerkenswert.

3.2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren

In Tab. 7 sind die Ergebnisse von Autoren aufgeführt, die sowohl Rh-positive als auch rh-negative Frauen untersucht haben.

Tabelle 7 Übersicht über verschiedene Untersuchungen zur Antikörper-, besonders Anti-D-Häufigkeit bei Schwangeren ohne Berücksichtigung der Rh- und ABO-Zugehörigkeit

Autor	Untersuchungsort	Zeitraum	UZ	Anti-D		andere Antikörper	
				AK-Z	(%)	AK-Z	(%)
STOLP, SCHLENTER, SCHNEIDER (1972)	BRD	1970	198 221	1 516	0,76		
	Geburtsabteilungen verschiedener Größe (Geburten/Jahr)						
	< 100- 500		28 267	220	0,78		
	501-1000		64 156	512	0,79		
	>1000 Univ.-Kliniken		105 798	784	0,74		
TOVEY et al. (1978)	Yorkshire-Region	1970/71	ca. 88 000	909	1,03	271	0,31
		1975/76	ca. 88 000	322	0,37	203	0,23
BOWMAN (1968)	Obstetric Service Harrisburg Hospital	1960-65	4 653	139	2,99	40	0,86
PEPPERELL et al. (1977)	Royal Women's Hospital Melbourne	1965-75	72 138	958	1,33	479	0,66
		1973-75	?	?	0,36	?	0,94

Eine relativ hohe Prozentangabe findet man bei BOWMAN (Harrisburg, 1968) mit ca. 3 % Anti-D-Trägerinnen in den Jahren 1960-65. In der Bundesrepublik Deutschland (STOLP, SCHLENTER, SCHNEIDER 1972) war 1970 jede 131. Mutter Anti-D-Trägerin, d.h. 0,76 % der Schwangeren wiesen ein Anti-D auf. Die Studie stützte sich auf fast 200 000 Schwangere aus 236 Entbindungskliniken; dies entsprach etwa 1/5 bis 1/4 der Gesamtgeburtenzahl der BRD. Die Geburtskliniken wurden nach der jeweiligen Jahresgeburtenzahl in vier Gruppen eingteilt. Auffallend war, daß 60 % der Universitätskliniken eine überdurchschnittliche Anti-D-Häufigkeit zwischen 1,2 und 2 % aufwiesen. Dies läßt sich dadurch erklären, daß bereits sensibilisierte Frauen häufiger Universitätskliniken aufsuchten (Möglichkeit der intrauterinen Transfusion).

In der Yorkshire-Region (TOVEY et al. 1978) hatte 1970/71 jede 97. Mutter ein Anti-D, 1975/76 nur noch jede 273. . Das bedeutet, daß die Anti-D-Häufigkeit zwischen 1970 und 1976 um ca. 65 % zurückgegangen ist. Einen Rückgang um über 73 % konnten auch PEPPERELL et al. (1977) in Australien beobachten.

Der allgemein zu beobachtende Rückgang der Anti-D-Häufigkeit fiel in die Zeit, in der die Auswirkungen der Rh-Immunprophylaxe zu erwarten waren. In der BRD zum Beispiel wurde 1970 bereits in 87 % der Fälle, in denen die Mutter rh-negativ und das Kind Rh-positiv waren, eine Immunprophylaxe durchgeführt (STOLP, SCHLENTER, SCHNEIDER 1972).

Um den Sensibilisierungsprozeß und die Auswirkungen der Rh-Immunprophylaxe besser studieren zu können, haben die in Tab. 8 angegebenen Autoren die Anti-D-Häufigkeit bei behandelten und unbehandelten Frauen einige Monate - meist sechs - nach der ersten Geburt und gegen Ende der zweiten Schwangerschaft untersucht.

Tabelle 8 Anti-D-Häufigkeit bei rh-negativen Frauen sechs Monate nach der ersten Geburt (1) und gegen Ende der zweiten Schwangerschaft (2). Ein Vergleich zwischen unbehandelten und behandelten Frauen.

Autor		Ort	Unbehandelte			Behandelte		
			UZ	AK-Z	(%)	UZ	AK-Z	(%)
WOODROW (1974)	(1)	Liverpool						
		1000 µg	176	38	21,59	173	1	0,58
		200 µg	362	13	3,59	353	0	0,00
		USA	1 476	102	6,91	3 389	6	0,18
		West-Kanada	500	36	7,20	2 247	0	0,00
		Holland	329	17	5,17	1 563	7	0,45
		BRD	2 458	96	3,91	3 091	15	0,49
		Finnland						
		ABO comp.	792	34	4,29	9 569	12	0,13
		ABO incomp.	220	1	0,45	3 151	5	0,16
		Schweden	595	25	4,20	2 214	8	0,36
	(2)	Liverpool [1]						
		1000 µg	65	20	30,77	88	2	2,27
		200 µg	127	13	10,24	128	3	2,34
		USA [1]	179	24	13,41	438	5	1,14
		BRD	373	29	7,77	138	0	0,00
FREDA, GORMAN, POLLACK (1977)	(1)	Columbia Presbytir. Medical Center 1964-68	140	15	10,71	335	0	0,00
	(2)		33	4	12,17	150	0	0,00
WOODROW, DONOHOE (1968)	(1)	Liverpool						
		ABO comp.	760	65	8,55			
		ABO incomp.	208	2	0,96			
	(2)	Liverpool						
		ABO comp.	236	21	8,90			
		ABO incomp.	29	1	3,45			
ASCARI, LEVINE, POLLACK (1969)	(1)	USA 1964-68	1 042	73	7,01	1 834	2	0,11
	(2)		102	7	6,86	150	1	0,67

[1] Anti-D-Trägerinnen aus (1) sehr wahrscheinlich enthalten

Generell kann man sagen, daß die Anti-D-Häufigkeit bei den Frauen, die mit Anti-D-Ig G behandelt worden waren, um 90 bis 100 % niedriger war als bei den unbehandelten. Stets war die Anti-D-Häufigkeit nach der ersten Geburt niedriger als gegen Ende der zweiten Schwangerschaft. Außer bei WOODROW (1974) geben die Werte gegen Ende der zweiten Schwangerschaft nur die neu nachweisbaren Antikörper an. Es können also Antikörper während der zweiten Schwangerschaft zum ersten Mal auftreten. Dies läßt sich als eine Sekundärimmunantwort (S. 12 f.) auf eine geringe fetomaternale Transfusion während der zweiten Schwangerschaft erklären. Addiert man die Prozentangaben der ersten Schwangerschaft zu denen der zweiten, so erhält man die tatsächliche Anti-D-Häufigkeit gegen Ende der zweiten Schwangerschaft.

Bei der Beurteilung der einzelnen Werte muß man folgende Variablen berücksichtigen:

- Manchmal wurde nur behandelt, wenn
  a) ABO-Kompatibilität zwischen Mutter und Kind vorlag und/oder
  b) eine bestimmte Anzahl fetaler Zellen im mütterlichen Blut nachgewiesen werden konnte und/oder
  c) Erstgravidität vorlag.
- Es wurden unterschiedliche Methoden zum Anti-D-Nachweis angewandt:
  a) Anti-Human-Globulin-Test (COOMBS-Test) und/oder
  b) Enzymtechnik.
- Unterschiedlich hohe Anti-D-Mengen wurden verabreicht: 100 bis 5 000 µg; meistens war die Applikation i.m., in der BRD wurde aber ca. die Hälfte der angegebenen Frauen intravenös behandelt.
- Es könnte eine unterschiedliche Sensibilisierungsrate bei den verschiedenen Völkern vorliegen.

4. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen

1. aus dem Material der Jahre 1979/80
   - Häufigkeit, Art, Alters- und Geschlechtsverteilung irregulärer Blutgruppen-Antikörper bei chirurgischen Patienten ermittelt werden,
   - eventuelle Änderungen gegenüber früheren Ergebnissen aufgezeigt werden;
2. aus dem Material der Jahre 1968/69 und 1978/79
   - die Häufigkeit von Antikörpern, besonders Anti-D, bei Schwangeren ermittelt werden,
   - wenn möglich, Sensibilisierungsursachen geklärt werden und
   - die Auswirkungen der Anti-D-Immunprophylaxe gezeigt werden.

Teil II: EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methodik

1.1. Material

Die in der Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Tübingen durchgeführten Antikörper-Suchreaktionen verteilen sich im wesentlichen auf folgende Personengruppen:

- Patienten aus dem Universitätsklinikum; dazu gehören: Chirurgische Klinik mit den Abteilungen Chirurgie, chirurgische Poliklinik, Neurochirurgie, Orthopädie, Urologie und Kinderchirurgie, Medizinische Klinik und Poliklinik, Frauenklinik, Kinderklinik, Augenklinik, HNO-Klinik, Hautklinik, Medizinisches Strahleninstitut, Nervenklinik, Neurologische Klinik und Zahn-, Mund- und Kieferklinik;
- Blutspender;
- schwangere Frauen (einige niedergelassene Ärzte aus Baden-Württemberg lassen die Antikörper-Suchreaktionen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen von der Tübinger Abteilung für Transfusionsmedizin durchführen).

Die Untersuchungen werden laufend, mit Namen und Geburtsdatum der untersuchten Personen versehen, in drei verschiedenen Jahrbüchern dokumentiert. Mehrfachbestimmungen werden, soweit möglich, als solche markiert. Dennoch muß mit einer nicht registrierten Doppelbestimmungsrate von 5 % gerechnet werden, wie sich aus einer Stichprobe von 200 Untersuchungen ergab. Angesichts der relativ großen Stichproben ändert sich die Antikörperhäufigkeit aber nur unwesentlich.

Aus dem zur Verfügung stehenden Material wurden zwei Gruppen ausgewählt und in den Abschnitten II 3.1. und II 3.2. statistisch ausgewertet.

Die Untersuchungsgruppe in Abschnitt II 3.1. umfaßt 7 207 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik, deren Blut anläßlich einer bevorstehenden Bluttransfusion auf

irreguläre Antikörper untersucht worden ist. Der Untersuchungszeitraum geht vom 1.1.1979 bis zum 30.9.1980. Diese Auswahl erfolgte aus folgenden Gründen:

- Es sollten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen aufgrund ihrer Krankengeschichten gehäuft irreguläre Antikörper zu erwarten sind. Dazu gehören Patienten der Frauenklinik, der Kinderklinik und der Medizinischen Klinik. Die Einbeziehung dieser Patienten würde eine positive Auslese bedeuten.
- Die Chirurgische Klinik ist die einzige Klinik des Tübinger Universitätsklinikums, für die der obige Punkt nicht zutrifft und die gleichzeitig einen genügend großen Stichprobenumfang bietet.
- Der Zeitraum wurde gewählt, um ein Ergebnis aus der unmittelbaren Vergangenheit zu erhalten, das sich mit früheren Untersuchungsergebnissen auf eine signifikante Veränderung der Antikörperhäufigkeit bei chirurgischen Patienten vergleichen läßt.

Im Abschnitt II 3.2. wurden die Ergebnisse der Antikörper-Suchreaktionen bei Schwangeren aus verschiedenen Teilen Baden-Württembergs, nicht aber aus der Tübinger Frauenklinik, statistisch ausgewertet. Es wurden die Jahre 1968/69 mit 6 396 und 1978/79 mit 5 792 Patientinnen ausgewählt. Begründen läßt sich diese Auswahl folgendermaßen: Um die Auswirkungen der Rh-Immunprophylaxe erfassen zu können, muß der eine Untersuchungszeitraum vor deren routinemäßiger Einführung, der andere möglichst lange danach liegen. Wie schriftliche Anfragen bei 16 Krankenhäusern in Baden-Württemberg ergeben haben, liegt der Beginn der routinemäßigen Anwendung der Rh-Immunprophylaxe an Patientinnen mit entsprechender Rh-Konstellation zwischen 1965 und 1970. Die angeschriebenen Krankenhäuser befinden sich alle in den Landkreisen und Städten, in denen die untersuchten Schwangeren wohnten.

1.2. Methodik

Sämtliche ausgewerteten Antikörper-Suchreaktionen wurden nach derselben Methode und in demselben Labor durchgeführt. Zuerst wurde mithilfe des Drei-Stufen-Tests das Vorhandensein von Antikörpern geklärt, dann erfolgte deren Identifizierung.

In der 1. Stufe wurden ca. 0,2 ml Patientenserum und Testerythrocyten bei 20 °C 10 Minuten inkubiert; danach wurde die Probe eine Minute bei 1 000 Umdrehungen zentrifugiert und nach kurzem Aufschütteln unter der Lupe auf Agglutination untersucht. Fand keine Agglutination statt, führte man die 2. Stufe durch. Der Ansatz wurde mit zwei Tropfen Konglutinin (20 %iges Rinderalbumin) versehen 45 Minuten bei 37 °C inkubiert. Danach folgte Zentrifugation, Aufschütteln und Lupenbetrachtung wie bei Stufe 1. Waren auch hier keine Agglutinate zu sehen, folgte Stufe 3 (indirekter COOMBS-Test). Dabei wusch man den Ansatz dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung, gab zwei Tropfen Anti-Human-Globulin dazu und zentrifugierte wie bei Stufe 1 und 2. Zeigte sich auch in dieser Stufe bei 40facher Vergrösserung unter dem Mikroskop keine Agglutination, betrachtete man das Serum als frei von Antikörpern. Lag aber eine Agglutination vor, bestimmte man die Spezifität des Antikörpers mithilfe ausgewählter Testerythrocyten, deren Antigeneigenschaften, soweit als möglich, bekannt waren. In Zweifelsfällen wurde noch die sogenannte Enzymtechnik angewandt. Dabei wurde dem Erythrocyten-Serumgemisch ein Zusatz von proteolytischen Enzymen (Bromelin, Trypsin, Ficin) zugegeben. Diese Enzyme können die Oberflächenproteine der zerklüfteten Erythrocytenmembran andauen und die in der Tiefe der Krypten liegenden Antigene für Immunantikörper zugänglich machen (SCHNEIDER). COOMBS-aktive irreguläre Antikörper, deren Identifizierung mithilfe industrieller Kits nicht möglich war, wurden als undefinierte Antikörper bezeichnet.

Die Anzahl der Personen, bei denen auf diese Weise Antikörper-Suchreaktionen vorgenommen worden waren, wurde den Jahrbüchern entnommen; Doppelbestimmungen wurden, soweit sie notiert waren, abgezogen. Die Antikörper-Träger wurden auf Karteikarten vermerkt.

2. Statistische Grundlagen

Zur Prüfung auf Unabhängigkeit wurde der χ^2-Test verwendet. Dabei stellt man die Nullhypothese H_0 auf, d.h. Unabhängigkeit der Merkmale A und B. Die Wahrscheinlichkeit, mit der H_0 verworfen wird, obwohl Unabhängigkeit vorliegt, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit oder Signifikanzzahl p. H_0 wurde nur verworfen, wenn $p < 0{,}05$ war. $c_{1-p,m}$ ist der kritische Wert der χ^2-Verteilung, der der Sicherheitswahrscheinlichkeit 1-p und m Freiheitsgraden zugeordnet werden kann.

Besteht keine Beziehung zwischen den Merkmalen A und B, dann ist die theoretische Häufigkeitsverteilung zu den Randhäufigkeiten $n_{i\cdot}$ und $n_{\cdot j}$ der Stichprobe proportional. Für die theoretischen, bei Gültigkeit von H_0 zu erwartenden Häufigkeiten ν_{ij} gilt $\nu_{ij} = \frac{1}{n} \cdot n_{i\cdot} \cdot n_{\cdot j}$, wobei $\nu_{ij} \geq 1$ sein muß. Die theoretischen Werte ν_{ij} verteilen die n Stichprobenwerte so auf die Felder einer Kontingenztafel, wie die Stichprobenwerte sich bei Gültigkeit von H_0 verteilen würden. χ^2 ist dabei ein Maß für die Abweichung der Stichprobentafel von der theoretischen Tafel. Ist $\chi^2 \leq c_{1-p,m}$, so besteht zwischen der theoretischen Verteilung und der empirischen kein signifikanter Unterschied; H_0 gilt mit 1-p Sicherheitswahrscheinlichkeit. Die Testgröße lautet

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{l} \frac{(n_{ij} - \nu_{ij})^2}{\nu_{ij}} = n \left(\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{l} \frac{n_{ij}^2}{n_{i\cdot} \cdot n_{\cdot j}} - 1 \right),$$

wobei k die Anzahl der Zeilen und l die Anzahl der Spalten ist. $m = (k-1)(l-1)$ ist die Anzahl der Freiheitsgrade. Falls alle $\nu_{ij} \geq 4$ und $n > 20$, ist

$$\chi^2 = \frac{n\,(n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21})^2}{n_{1\cdot} \cdot n_{2\cdot} \cdot n_{\cdot 1} \cdot n_{\cdot 2}}$$

3. Ergebnisse

3.1. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten

3.1.1. Patientenverteilungen

Von den 1979 und 1980 (bis einschließlich September) stationär behandelten Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden 7 207 auf irreguläre Blutgruppenantikörper untersucht. Darunter waren 3 887 (54 %) männlichen und 3 320 (46 %) weiblichen Geschlechts. Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Tab. 9a-c und in Abb. 9 dargestellt.

Tabelle 9a Alters- und Geschlechtsverteilung der 1979 untersuchten Patienten in absoluten und relativen Häufigkeiten

Geschlecht \ Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	Summe
m		90	167	183	221	371	460	335	376	2 203
	%	4,09	7,58	8,31	10,03	16,84	20,88	15,21	17,07	100
w		104	111	172	222	286	300	307	336	1 838
	%	5,66	6,04	9,36	12,08	15,56	16,32	16,70	18,28	100
m+w		194	278	355	443	657	760	642	712	4 041
	%	4,80	6,88	8,79	10,96	16,26	18,81	15,89	17,62	100

Tabelle 9b Alters- und Geschlechtsverteilung der 1980 (bis einschließlich September) untersuchten Patienten in absoluten und relativen Häufigkeiten

Geschlecht \ Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	Summe
m		65	117	120	167	314	376	282	243	1 684
	%	3,86	6,95	7,13	9,92	18,65	22,33	16,75	14,43	100
w		83	104	122	185	216	288	257	227	1 482
	%	5,60	7,02	8,23	12,48	14,57	19,43	17,34	15,32	100
m+w		148	221	242	352	530	664	539	470	3 166
	%	4,67	6,98	7,64	11,12	16,74	20,97	17,02	14,85	100

Tabelle 9c Alters- und Geschlechtsverteilung der 1979 und 1980 (bis einschließlich September) untersuchten Patienten in absoluten und relativen Häufigkeiten

Geschlecht \ Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	Summe
m		155	284	303	388	685	836	617	619	3 887
	%	3,99	7,31	7,80	9,98	17,62	21,51	15,87	15,92	100
w		187	215	294	407	502	588	564	563	3 320
	%	5,63	6,48	8,86	12,26	15,12	17,71	16,99	16,96	100
m+w		342	499	597	795	1187	1424	1181	1182	7 207
	%	4,75	6,92	8,28	11,03	16,47	19,76	16,39	16,40	100

Rund 71 % der männlichen und 67 % der weiblichen Patienten waren älter als 40 Jahre. Ein deutlicher Häufigkeitsgipfel zeigte sich bei den Männern zwischen 51 und 60 Jahren. Die Patientenhäufigkeit für diese Altersklasse war bei den Männern hochsignifikant höher als bei den Frauen ($\chi^2 = 16,28$; $p < 0,001$). Bei den 41-50jährigen waren ebenfalls die Männer signifikant häufiger chirurgische Patienten als die Frauen ($\chi^2 = 8,15$; $0,001 < p < 0,005$). Signifikant

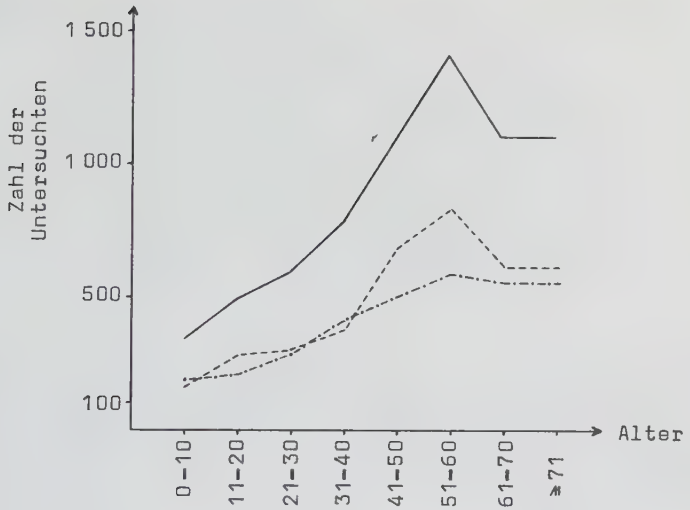

Abb. 9 Alters- und Geschlechtsverteilung der 1979 und 1980 untersuchten Patienten
---- männliche Patienten
-·-·-· weibliche Patienten
——— männliche und weibliche Patienten

mehr weibliche als männliche Patienten waren bei den 0-10-jährigen ($\chi^2 = 10,72$; $0,001 < p < 0,005$) und den 31-40jährigen ($\chi^2 = 9,46$; $0,001 < p < 0,005$).

3.1.2. Antikörperverteilungen

Unter den oben aufgeführten Patienten fanden sich die in Tab. 10 a-c dargestellten Antikörperverteilungen.

Tabelle 10a Irreguläre Blutgruppenantikörper 1979 mit der Alters- und Geschlechtsverteilung ihrer Träger.

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Bei sechs Antikörperträgern lagen je zwei Antikörper kombiniert vor: 3mal Anti-DC, 2mal Anti-Le^aLe^b und einmal Anti-EK.
Ein Antikörperträger wies drei Antikörper auf: Anti-DM und AK? .
Die 88 Antikörper verteilten sich also auf 80 Antikörperträger.

Alter	0-10		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		≥71		Summe		
Geschlecht	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m+w
Anti-D							4		2	1		5	1	2			3	12	15
Anti-C							1		1	1		1					1	3	4
Anti-E										1				1		1	0	3	3
Anti-K									2	1		1		1		1	2	4	6
Anti-Fy^a												1					0	1	1
Anti-Fy^b														1			0	1	1
Anti-M									2								2	0	2
Anti-Le^a					2			1	1			1	1				4	2	6
Anti-Le^b									1		1		1				3	0	3
Anti-P_1									2			1		1			2	2	4
Anti-Wr^a																1	0	1	1
KAK		1			1			1		3	1	2	2	2	2	3	6	12	18
WAK						1									2		2	1	3
AK?		1	1		2	1		2	1	2	2	3	1	3	1	1	8	13	21
Summe		2	1		5	2		9	12	9	4	15	6	11	5	7	33	55	88

Tabelle 10b Irreguläre Blutgruppenantikörper 1980 (bis einschließlich September) mit Alters- und Geschlechtsverteilung ihrer Träger.

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Bei drei Antikörperträgern lagen je zwei Antikörper kombiniert vor: einmal Anti-DC, einmal Anti-Le^aLe^b, einmal Anti-Le^a und KAK.
Ein Antikörperträger wies die Kombination Anti-DCK und einer Anti-DCK und ein fragliches Anti-E auf.
Die 59 Antikörper verteilten sich also auf 51 Antikörperträger.

Alter	0-10		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		≥71		Summe		
Geschlecht	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m+w
Anti-D										2				1		3	0	6	6
Anti-C										1				1		1	0	3	3
Anti-E			1														1	0	1
Anti-K									1	1	1				1	1	3	2	5
Anti-Fy^a											1						1	0	1
Anti-Le^a								1	2				1	2			3	3	6
Anti-Le^b									1					1			1	1	2
Anti-P_1						1		1			1			1	1	1	2	4	6
KAK		1			2	1	2			1	1		1	2	2	2	8	7	15
AK?		1		1	2	1		1	2		3	1	1			1	8	6	14
Summe		2	1	1	4	3	2	3	6	5	7	1	3	8	4	9	27	32	59

Tabelle 10 c Irreguläre Blutgruppenantikörper 1979 und 1980 (bis einschließlich September) mit Alters- und Geschlechtsverteilung ihrer Träger.

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Bei neun Antikörperträgern lagen je zwei Antikörper kombiniert vor: 4mal Anti-DC, 3mal Anti-Le^aLe^b, einmal Anti-EK, einmal Anti-Le^a und KAK.
Zwei Antikörperträger wiesen je drei Antikörper in kombinierter Form auf: einmal Anti-DCK, einmal Anti-DM und AK? .
Bei einem Antikörperträger fanden sich sogar vier Antikörper: Anti-DCK und ein fragliches Anti-E.
Die 147 Antikörper verteilten sich auf 131 Antikörperträger. 12 Antikörperträger (9 %) wiesen mehr als eine Antikörperspezifität auf.

Alter	0-10		11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		≥71		Summe		
Geschlecht	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m+w
Anti-D								4	2	3		5	1	3		3	3	18	21
Anti-C								1	1	2		1		1		1	1	6	7
Anti-E			1							1				1		1	1	3	4
Anti-K									3	2	1	1		1	1	2	5	6	11
Anti-Fy^a											1	1					1	1	2
Anti-Fy^b														1			0	1	1
Anti-M									2								2	0	2
Anti-Le^a					2			2	3			1	2	2			7	5	12
Anti-Le^b									2		1		1	1			4	1	5
Anti-P_1						1		1	2		1	1		2	1	1	4	6	10
Anti-Wr^a																1	0	1	1
KAK		2			3	1	2	1		4	2	2	3	4	4	5	14	19	33
WAK						1									2		2	1	3
AK?		2	1	1	4	2		3	3	2	5	4	2	3	1	2	16	19	35
Summe		4	2	1	9	5	2	12	18	14	11	16	9	19	9	16	60	87	147

3.1.3. Häufigkeiten der gesamten und der definierten Antikörper

Unter den 1979 und 1980 auf Antikörper untersuchten 7 207 chirurgischen Patienten fanden sich 147 Antikörper (2,04 %), davon waren 76 (1,05 %) definierte Antikörper und 71 (0,99 %) unspezifische Kälte- und Wärmeantikörper und nicht spezifizierbare Antikörper. In Tab. 11 sind bei den Antikörperhäufigkeiten jeweils in der linken Spalte die gesamten und in der rechten Spalte die definierten Antikörper angegeben.

Auf die 3 887 Männer entfielen insgesamt 60 Antikörper (1,54 %), auf die 3 320 Frauen 87 Antikörper (2,62 %). Die Gesamt-Antikörperhäufigkeit war daher bei den Frauen mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99 % ($\chi^2 = 10,39$) signifikant höher als bei den Männern. Dasselbe galt auch für die definierten Antikörper ($\chi^2 = 9,03$; $0,001 < p < 0,005$). Betrachtet man die beiden Bestimmungsjahre getrennt, so bestand zwischen den relativen Antikörperhäufigkeiten der beiden Jahre kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 0,88$ für alle Antikörper, $\chi^2 = 0,62$ für die definierten Antikörper; $0,25 < p < 0,5$).

Tabelle 11 Relative Antikörperhäufigkeiten nach Geschlecht und Untersuchungsjahr aufgeteilt

Untersuchungsjahr(e)		1979		1980		1979/80	
Anzahl der Untersuchten	m	2 203		1 684		3 887	
	w	1 838		1 482		3 320	
	m+w	4 041		3 166		7 207	
Antikörperzahl[1]	m	33	17	27	11	60	28
	w	55	29	32	19	87	48
	m+w	88	46	59	30	147	76
Relative Antikörperhäufigkeit[1] (in %)	m	1,50	0,77	1,60	0,65	1,54	0,72
	w	2,99	1,58	2,16	1,28	2,62	1,45
	m+w	2,18	1,14	1,86	0,95	2,04	1,05

[1] Die Werte für die Gesamtantikörper sind jeweils in der linken Spalte, die Werte für die definierten Antikörper in der rechten Spalte angegeben.

Teilt man die Antikörper nach Alter und Geschlecht ihrer Träger auf, so erhält man die in Tab. 12 a und 12 b und in Abb. 10 a und 10 b dargestellten relativen Antikörperhäufigkeiten.

Tabelle 12 a Relative Häufigkeiten (in %) der gesamten Antikörper von 1979/80 nach Alter und Geschlecht (bezogen auf die Anzahl der Patienten der jeweiligen Altersgruppe)

Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71
Geschlecht	m	-	0,70	2,97	0,52	2,63	1,32	1,46	1,45
	w	2,14	0,47	1,70	2,95	2,79	2,72	3,37	2,84
	m+w	1,17	0,60	2,35	1,76	2,70	1,90	2,37	2,12

Tabelle 12 b Relative Häufigkeiten (in %) der definierten Antikörper von 1979/80 nach Alter und Geschlecht (bezogen auf die Anzahl der Patienten der jeweiligen Altersgruppe)

Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71
Geschlecht	m	-	0,35	0,66	-	2,19	0,48	0,65	0,32
	w	-	-	0,34	1,97	1,59	1,70	2,13	1,60
	m+w	-	0,20	0,50	1,01	1,94	0,98	1,35	0,93

Die Antikörperhäufigkeit der männlichen Patienten war signifikant vom Alter abhängig (für die Gesamt-Antikörper war $\chi^2 = 13,08$ und $0,025 < p < 0,05$). Für die weiblichen Patienten und für beide Geschlechter gemeinsam lag keine signifikante Altersabhängigkeit vor. Signifikant mehr Antikörper bei den Frauen als bei den Männern fand man für die in Tab. 13 aufgeführten Altersgruppen.

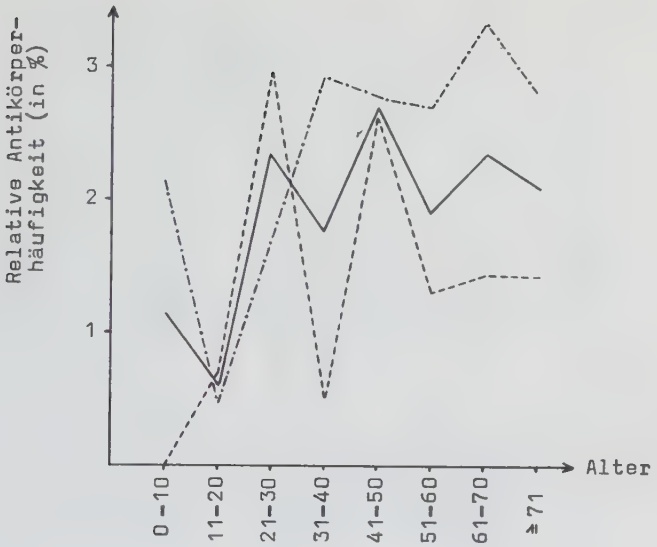

Abb. 10a Alters- und Geschlechtsverteilung der gesamten Antikörper 1979/80
---- männliche Patienten
-·-·- weibliche Patienten
—— männliche und weibliche Patienten

Tabelle 13 (s. Text)

Altersklasse	χ^2 und p für Antikörper insgesamt	χ^2 und p für definierte Antikörper
31-40	$\chi^2 = 6{,}80$; $0{,}005 < p < 0{,}01$	-
51-60	$\chi^2 = 4{,}41$; $0{,}025 < p < 0{,}05$	$\chi^2 = 5{,}30$; $0{,}01 < p < 0{,}025$
61-70	$\chi^2 = 4{,}64$; $0{,}025 < p < 0{,}05$	$\chi^2 = 4{,}83$; $0{,}025 < p < 0{,}05$
≥ 71	-	$\chi^2 = 5{,}2$; $0{,}01 < p < 0{,}025$

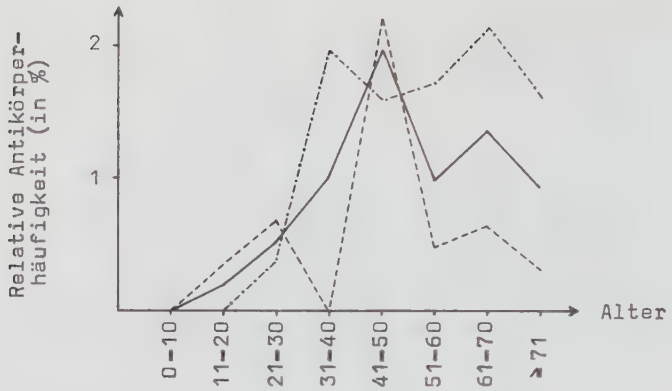

Abb. 10 b Alters- und Geschlechtsverteilung der definierten Antikörper 1979/80
---- männliche Patienten
-·-·- weibliche Patienten
—— männliche und weibliche Patienten

3.1.4. Häufigkeiten der einzelnen Antikörperspezifitäten

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Antikörperspezifitäten bezogen auf männliche und/oder weibliche Patienten sind in Tab. 14, bezogen auf männliche und/oder weibliche Antikörperträger in den Tab. 15 a und 15 b dargestellt.

Die Rhesus-Antikörper Anti-D und -C waren die einzigen Antikörper, deren Häufigkeiten signifikant vom Geschlecht abhingen (Anti-D: $\chi^2 = 13{,}33$, $p < 0{,}001$; Anti-C: $\chi^2 = 4{,}43$, $0{,}025 < p < 0{,}05$). Anti-D und -C kamen bei Frauen sechsmal häufiger vor als bei Männern.

Die undefinierten Antikörper (unspezifische Kälteantikörper (KAK), unspezifische Wärmeantikörper (WAK) und nicht spezifizierbare Antikörper (AK?)) stellten mit 48 % fast die Hälfte der Gesamtantikörper (Tab. 15 a). Zwischen ihrer Häufigkeit bei Männern und Frauen lag kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 14 Relative Häufigkeiten der einzelnen Antikörperspezifitäten (in %)

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Antikörper	Geschlecht					
	m		w		m + w	
Anti-D	0,08	0,14	0,54	0,81	0,29	0,45
Anti-C	0,03		0,18		0,10	
Anti-E	0,03		0,09		0,06	
Anti-K	0,13		0,18		0,15	
Anti-Fy^a	0,03		0,03		0,03	
Anti-Fy^b	-		0,03		0,01	
Anti-M	0,05		-		0,03	
Anti-Le^a	0,18		0,15		0,17	
Anti-Le^b	0,10		0,03		0,07	
Anti-P_1	0,10		0,18		0,14	
Anti-Wr^a	-		0,03		0,01	
KAK	0,36		0,57		0,46	
WAK	0,05		0,03		0,04	
AK?	0,41		0,57		0,49	
Gesamte Antikörper	1,54		2,62		2,04	
Definierte Antikörper	0,72		1,45		1,05	

Unter den definierten Antikörpern (Tab. 15 b) waren die Anteile von Anti-D und Anti-Le^b signifikant vom Geschlecht abhängig (Anti-D: $\chi^2 = 6{,}35$, $0{,}01 < p < 0{,}025$; Anti-Le^b: $\chi^2 = 4{,}28$, $0{,}025 < p < 0{,}05$). Während bei den Frauen Anti-D mit 37,5 % unter den definierten Antikörpern deutlich an erster Stelle stand, kam es bei den Männern mit 10,7 % erst an vierter Stelle. Der häufigste Antikörper bei den Männern war Anti-Le^a (25 % der definierten Antikörper). Anti-Kell war sowohl bei den Männern (17,9 %) als auch bei den Frauen (12,5 %) der zweithäufigste Antikörper.

Tabelle 15 a Verteilung der gesamten Antikörperspezifitäten (in %)

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Antikörper	Geschlecht					
	m		w		m + w	
Anti-D	5		20,69		14,29	
Anti-C	1,67	8,34	6,90	31,04	4,76	21,77
Anti-E	1,67		3,45		2,72	
Anti-K	8,33		6,90		7,48	
Anti-Fy^a	1,67		1,15		1,36	
Anti-Fy^b	-		1,15		0,68	
Anti-M	3,33		-		1,36	
Anti-Le^a	11,67		5,75		8,16	
Anti-Le^b	6,67	18,34	1,15	6,90	3,40	11,56
Anti-P$_1$	6,67		6,90		6,80	
Anti-Wr^a	-		1,15		0,68	
KAK	23,33		21,84		22,45	
WAK	3,33	53,33	1,15	44,83	2,04	48,30
AK?	26,67		21,84		23,81	
Gesamte Antikörper	100		100		100	

Tabelle 15 b Verteilung der definierten Antikörperspezifitäten (in %)

Antikörper	Geschlecht					
	m		w		m + w	
Anti-D	10,71		37,50		27,63	
Anti-C	3,57	17,85	12,50	56,25	9,21	42,10
Anti-E	3,57		6,25		5,26	
Anti-K	17,86		12,50		14,47	
Anti-Fy^a	3,57		2,08		2,63	
Anti-Fy^b	-		2,08		1,32	
Anti-M	7,14		-		2,63	
Anti-Le^a	25,00		10,42		15,79	
Anti-Le^b	14,29	39,29	2,08	12,50	6,58	22,37
Anti-P$_1$	14,29		12,50		13,16	
Anti-Wr^a	-		2,08		1,32	
Gesamte definierte Antikörper	100		100		100	

3.1.5. Antikörper des Rhesus-Systems

Unter den Rh-Antikörpern (Tab. 16) war Anti-D der häufigste Antikörper mit einer Gesamthäufigkeit von 0,29 %. Die Frauen waren mit 0,54 % sechsmal häufiger Anti-D-Träger als die Männer mit 0,08 %. Besonders hoch lag die Häufigkeit bei den 31-40jährigen und den 51-60jährigen Frauen mit 0,98 % und 0,85 %. Die 0-30jährigen Patienten beider Geschlechter wiesen kein Anti-D auf.

Auch Anti-C trat erst bei den über 30jährigen auf und war bei den Frauen sechsmal häufiger als bei den Männern (0,18 % bzw. 0,03 %). Bis auf einmal (* in Tab. 16) kam Anti-C stets kombiniert mit Anti-D vor.

Von den vier aufgetretenen Anti-E entfielen drei auf über 46jährige Frauen (0,09 %) und eines (0,03 %) auf einen 20jährigen Mann. Ein Anti-E war kombiniert mit Anti-K.

Tabelle 16 Alters- und Geschlechtsverteilung von Anti-D, -C, -DC und -E (relative Häufigkeiten in %)

Alter / Geschlecht		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	insgesamt
Anti-D	m	-	-	-	-	0,29	-	0,16	-	0,08
	w	-	-	-	0,98	0,60	0,85	0,53	0,53	0,54
	m+w	-	-	-	0,50	0,42	0,35	0,34	0,25	0,29
Anti-C	m	-	-	-	-	0,15	-	-	-	0,03
	w	-	-	-	0,25	*0,40	0,17	0,18	0,18	0,18
	m+w	-	-	-	0,13	0,25	0,07	0,08	0,08	0,10
Anti-DC	m	-	-	-	-	0,15	-	-	-	0,03
	w	-	-	-	0,25	*0,20	0,17	0,18	0,18	0,15
	m+w	-	-	-	0,13	0,17	0,07	0,08	0,08	0,08
Anti-E	m	-	0,35	-	-	-	-	-	-	0,03
	w	-	-	-	-	0,20	-	0,18	0,18	0,09
	m+w	-	0,20	-	-	0,08	-	0,08	0,08	0,06

3.1.6. Antikörper des Kell-Systems

Anti-Kell (Tab. 17) war in der vorliegenden Stichprobe der einzige nachweisbare Antikörper des Kell-Systems. Zwischen der Häufigkeit bei Männern (0,13 %) und Frauen (0,18 %) war kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 0,32$; $0,5 < p < 0,75$). Der jüngste Anti-K-Träger war 41 Jahre alt. Fünf Anti-K, das sind 45 % aller gefundenen Anti-K, fanden sich bei den 41-50jährigen (zwei Antikörper bei den Frauen, drei bei den Männern). Bei drei Frauen lag Anti-K in Kombination mit Rh-Antikörpern vor (mit Anti-DC, Anti-E und Anti-DC mit fraglichem Anti-E).

Tabelle 17 Alters- und Geschlechtsverteilung von Anti-Kell (relative Häufigkeiten in %)

Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	ins-gesamt
Ge-schlecht	m	-	-	-	-	0,44	0,12	-	0,16	0,13
	w	-	-	-	-	0,40	0,17	0,18	0,36	0,18
	m+w	-	-	-	-	0,42	0,14	0,08	0,25	0,15

3.1.7. Antikörper des Lewis-Systems

Bei den untersuchten 7 207 Patienten traten insgesamt 17 Lewis-Antikörper (0,24 %) auf. 12mal (0,17 %) lag Anti-Le^a und fünfmal (0,07 %) Anti-Le^b vor. Unter den definierten Antikörpern war bei den Männern Anti-Le^a der häufigste Antikörper mit 0,15 %. Der Antikörper-Häufigkeitsunterschied zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant (Anti-Le^a: $\chi^2 = 0,94$, $0,25 < p < 0,5$; Anti-Le^b: $\chi^2 = 1,37$, $0,1 < p < 0,25$).

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Lewis-Antikörper ist in Tab. 18 dargestellt. Der jüngste Anti-Le^a-Träger war 24jährig, der jüngste Anti-Le^b-Träger 44-jährig. Dreimal war Anti-Le^a mit einem Anti-Le^b und einmal mit einem Kälteantikörper kombiniert.

Tabelle 18 Alters- und Geschlechtsverteilung von Anti-Le^a und Anti-Le^b (relative Häufigkeiten in %)

Alter / Geschlecht		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	insgesamt
Anti-Le^a	m	-	-	0,66	-	0,44	-	0,32	-	0,18
	w	-	-	-	0,49	-	0,17	0,35	-	0,15
	m+w	-	-	0,34	0,25	0,25	0,07	0,34	-	0,17
Anti-Le^b	m	-	-	-	-	0,29	0,12	0,16	-	0,10
	w	-	-	-	-	-	-	0,18	-	0,03
	m+w	-	-	-	-	0,17	0,07	0,17	-	0,07

3.1.8. Anti-P_1

Anti-P_1 lag bei 10 Antikörperträgern vor. Es kam nie mit anderen Antikörpern zusammen vor. Bei den Frauen war es gleich häufig wie Anti-K (0,18 %), bei den Männern gleich häufig wie Anti-Le^b (0,10 %). Zwischen der relativen Anti-P_1-Häufigkeit für Männer und Frauen (Tab. 19) bestand kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 0,78$; $0,25 < p < 0,5$).

Tabelle 19 Alters- und Geschlechtsverteilung von Anti-P_1 (relative Häufigkeiten in %)

Alter		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	insgesamt
Geschlecht	m	-	-	-	-	0,29	0,12	-	0,16	0,10
	w	-	-	0,34	0,25	-	0,17	0,35	0,18	0,18
	m+w	-	-	0,17	0,13	0,17	0,14	0,17	0,17	0,14

3.1.9. Seltene Antikörper

Zweimal lag in der Stichprobe Anti-Fy^a und einmal Anti-Fy^b vor. Bei zwei Männern trat Anti-M auf; einmal in Kombination mit Anti-D und einem nicht spezifizierbarem Antikörper. Ein Wr^a-Antikörper wurde bei einer 76jährigen Frau gefunden.

3.1.10. Undefinierte Antikörper

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der undefinierten Antikörper ist in Tab. 20 und Abb. 11 und 12 angegeben.

Zu den undefinierten Antikörpern wurden die unspezifischen Kälte- und Wärmeantikörper (KAK und WAK) und die nicht spezifizierbaren Antikörper (AK?) zusammengefaßt. Den drei Gruppen ist gemeinsam, daß keine definierten korrespondierenden Antigene mit Sicherheit angegeben werden konnten.

Von 33 (0,46 %) Kälteantikörpern entfielen 14 (0,36 %) auf die männlichen und 19 (0,57 %) auf die weiblichen Patienten. Der Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant ($\chi^2 = 1,77$; $0,1 < p < 0,25$). Nur einmal trat ein Kälteantikörper kombiniert mit einem anderen Antikörper (Anti-Le^a) auf.

Bei den nicht spezifizierbaren Antikörpern (AK?) lag zwar stets ein positiver COOMBS-Test vor, die Identifizierung der korrespondierenden Antigene war aber mithilfe industrieller Kits nicht eindeutig möglich. Von den 35 AK? (0,49 %) entfielen 16 (0,41 %) auf die Männer und 19 (0,57 %) auf die Frauen. Der Häufigkeitsunterschied zwischen männlichen und weiblichen AK?-Trägern war auch hier nicht signifikant ($\chi^2 = 0,96$; $0,25 < p < 0,5$). Bei 10 AK? bestand der dringende Verdacht auf einen spezifischen Antikörper: viermal fragliches Anti-P_1, zweimal fragliches Anti-Le^a oder -Le^b, einmal fragliches Anti-Le^b, einmal fragliches Anti-D, einmal fragliches Anti-c oder -E und einmal fragliches Anti-E. Viermal bestand der Verdacht auf einen Auto-Antikörper (einmal fraglicher WAK und dreimal fraglicher KAK). Antikörper, bei denen kein Hinweis auf eine bestimmte Spezifität vorlag, wurden 21mal gefunden. Einer davon war kombiniert mit Anti-D und -M.

Tabelle 20 Alters- und Geschlechtsverteilung der undefinierten Antikörper KAK, WAK und AK? (s. Text) (relative Häufigkeiten in %)

Alter / Geschlecht		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥71	insgesamt
KAK	♂	-	-	0,99	0,52	-	0,24	0,49	0,65	0,36
	♀	1,07	-	0,34	0,25	0,80	0,34	0,71	0,89	0,57
	♂+♀	0,58	-	0,67	0,38	0,34	0,28	0,59	0,76	0,46
WAK	♂	-	-	-	-	-	-	-	0,32	0,05
	♀	-	-	0,34	-	-	-	-	-	0,03
	♂+♀	-	-	0,17	-	-	-	-	0,17	0,04
AK?	♂	-	0,35	1,32	-	0,44	0,60	0,32	0,16	0,41
	♀	1,07	0,47	0,68	0,74	0,40	0,68	0,53	0,36	0,57
	♂+♀	0,58	0,40	1,01	0,38	0,42	0,63	0,42	0,25	0,49
undefinierte Antikörp.	♂	-	0,35	2,31	0,52	0,44	0,84	0,81	1,13	0,82
	♀	2,14	0,47	1,36	0,98	1,20	1,02	1,24	1,24	1,17
	♂+♀	1,17	0,40	1,84	0,75	0,76	0,91	1,02	1,18	0,99

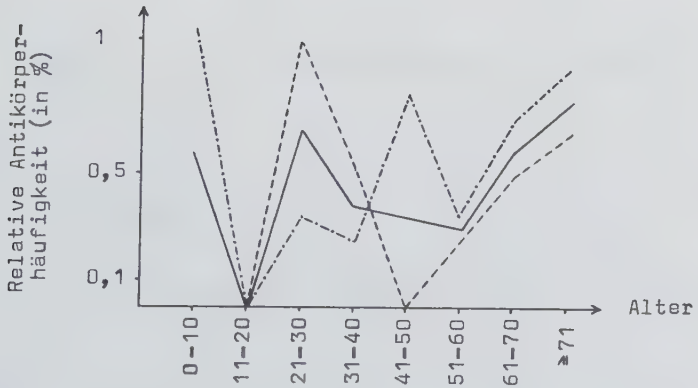

Abb. 11 Alters- und Geschlechtsverteilung der Kälteantikörper
---- männliche Patienten
-·-·- weibliche Patienten
—— männliche und weibliche Patienten

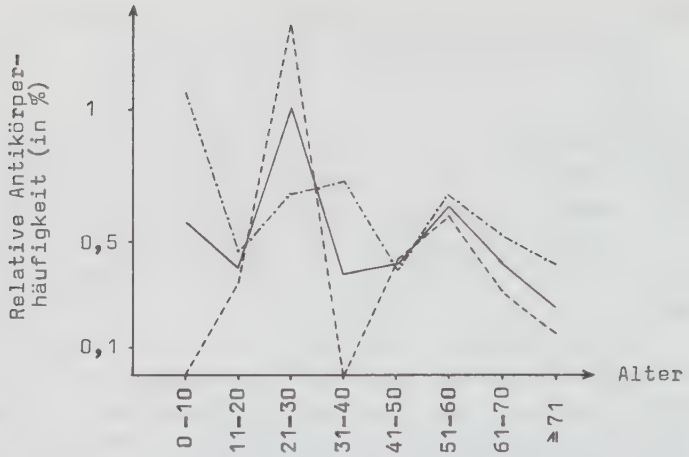

Abb. 12 Alters- und Geschlechtsverteilung der nicht spezifizierbaren Antikörper
---- männliche Patienten
-·-·- weibliche Patienten
—— männliche und weibliche Patienten

3.2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren (unter besonderer Berücksichtigung von Anti-D)

Die Tübinger Abteilung für Transfusionswesen hat in den Jahren 1968/69 6 396 und 1978/79 5 792 Schwangere aus verschiedenen Teilen Baden-Württembergs auf irreguläre Blutgruppenantikörper untersucht. Dabei fanden sich 1968/69 115 Antikörper (1,80 %) und 1978/79 79 Antikörper (1,36 %). Die relative Antikörperhäufigkeit verminderte sich also um 24 %. Aus Tab. 21 kann man ersehen, daß diese Verminderung durch die hochsignifikante Abnahme der Anti-D-Häufigkeit zustande kam ($\chi^2 = 39{,}79$; $p < 0{,}001$). Die Anti-D-Häufigkeit betrug 1978/79 nur noch ein Zehntel derjenigen, die 1968/69 vorlag.

Tabelle 21 Absolute und relative Häufigkeiten irregulärer Blutgruppenantikörper bei Schwangeren

KAK = unspezifische Kälteantikörper
WAK = unspezifische Wärmeantikörper
AK? = nicht spezifizierbare Antikörper

Antikörper	1968/69		1978/79	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Anti-D	58	0,91	5	0,09
Anti-C	8	0,13		
Anti-c	1	0,02		
Anti-E			1	0,02
Anti-e	1	0,02		
Anti-K	1	0,02		
Anti-Le^a	1	0,02	5	0,09
Anti-Le^b	1	0,02	4	0,07
Anti-P_1			4	0,07
KAK			9	0,16
WAK	1	0,02		
AK?	43	0,67	51	0,88
insgesamt	115	1,80	79	1,36

Bei den übrigen Rhesus-Antikörpern fiel auf, daß 1978/79 kein einziges Anti-C vorkam, während es zehn Jahre zuvor noch achtmal auftrat, in vier Fällen mit Anti-D kombiniert. Dagegen kam es bei den Lewis-Antikörpern zu einem signifikanten Häufigkeitsanstieg ($\chi^2 = 5,19$; $0,01 < p < 0,025$). Anti-P_1 und unspezifische Kälteantikörper traten 1978/79 13mal auf, 1968/69 dagegen kein einziges Mal. Für die nicht spezifizierbaren Antikörper ergab sich keine signifikante Häufigkeitsänderung. Ihr Anteil an den gesamten Antikörpern nahm jedoch signifikant zu ($\chi^2 = 13,84$; $p < 0,001$).

Bei den fünf Frauen, die 1978/79 ein Anti-D aufwiesen, wurde nach einer Sensibilisierungsursache geforscht. Die behandelnden Geburtshelfer wurden in einem Fragebogen nach Geburten, Aborten, Rh-Immunprophylaxe und Transfusionen bei ihren Patientinnen befragt. Vier Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesandt.

Bei einer 25jährigen Frau lag bei der ersten Geburt bereits ein Anti-D vor. Vorausgehende Schwangerschaften und Transfusionen wurden verneint. Bei einer weiteren 25jährigen Patientin gingen der Geburt eines nicht lebensfähigen, mißgebildeten Kindes zwei Interruptiones ohne Rh-Immunprophylaxe voraus. Ihr zweites Kind erhielt mehrere Austauschtransfusionen. Eine 32jährige Patientin mit Anti-D gab in ihrer Anamnese zwei bis drei Aborte, eine Totgeburt und eine Lebendgeburt an. Ob bei den vorausgegangenen Aborten und Geburten jeweils eine Rh-Immunprophylaxe durchgeführt worden war, konnte nicht geklärt werden. Eine 42jährige Frau erhielt bei ihrer ersten Geburt 1968 keine Immunprophylaxe. Beim zweiten Kind lag ein positiver direkter COOMBS-Test vor, ohne daß bei der Mutter Antikörper nachweisbar waren. Gegen Ende der dritten Schwangerschaft kam es zu einem Anti-D-Titeranstieg. Das vorzeitig entbundene dritte Kind wies ebenfalls einen positiven direkten COOMBS-Test auf.

Zusammenfassend kann man sagen:

- Bei drei der fünf Frauen waren die Schwangerschaften sicher die Sensibilisierungsursache.
- Bei zwei Frauen war die Sensibilisierungsursache nicht feststellbar.

Teil III: DISKUSSION

1. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei chirurgischen Patienten

1.1. Patientenverteilungen

Die im Abschnitt I 3. zitierten Arbeiten sind hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilungen der untersuchten Patienten mit der vorliegenden Untersuchung gut vergleichbar. Außer bei GIBLETT (1977) handelt es sich ausschließlich um chirurgische Patienten. Blutspender sind in keiner Stichprobe enthalten. Detaillierte Angaben über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten findet man nur bei OTTEN (1975). Sein Untersuchungsgut stammt ebenfalls aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen und hat eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung wie das Untersuchungsgut von 1979/80. In den beiden Tübinger Untersuchungsgruppen waren ca. 2/3 der Patienten älter als 40 Jahre. 1971-74 waren 56 % der Patienten Männer und 44 % Frauen; 1979/80 waren es 54 % Männer und 46 % Frauen. Damit zeigt sich erneut, daß Männer unter den Transfusionsempfängern einer chirurgischen Klinik häufiger vorkommen als Frauen.

1.2. Häufigkeiten der gesamten und der definierten Antikörper

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Häufigkeit definierter Antikörper, so zeigt sich eine deutliche Zunahme zwischen den Jahren 1956 und 1975 (S. 16 ff). Der Tübinger Wert von 1979/80 (1,05 %) ist jedoch fast identisch mit dem von 1971-74 (1,06 %). Auch unter Einbeziehung der undefinierten Antikörper ergibt sich zwischen den Häufigkeiten der Jahre 1971-74 und 1979/80 kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 1,2$; $0,25 < p < 0,5$).

In allen Arbeiten, in denen Geschlechtsverteilungen angegeben sind, findet man bei Frauen eine signifikant höhere Gesamt-Antikörperhäufigkeit als bei Männern. In Tübingen lagen sowohl 1971-74 als auch 1979/80 genau doppelt soviel definierte Antikörper bei Frauen wie bei Männern vor (1971-74: 0,74 % (m), 1,48 % (w); 1979/80: 0,72 % (m), 1,45 % (w)). Erklären läßt sich dieser deutliche Antikörper-Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern durch die zusätzliche Immunisierungsmöglichkeit der Frauen im Verlauf von Schwangerschaften und Geburten. Unter der Voraussetzung, daß Männer und Frauen gleichviele Transfusionen erhalten und die Bereitschaft zur Antikörperbildung gleich hoch ist, könnte man aus den obigen Zahlen schließen, daß bei Frauen die irregulären Antikörper je zur Hälfte durch Transfusionen und Schwangerschaften bedingt sind. Das Risiko, die Bildung von Antikörpern zu induzieren, wäre demnach für Transfusion und Schwangerschaft gleich hoch.

1.3. Häufigkeiten der einzelnen Antikörper-Spezifitäten

Differenziert man die Antikörper nach ihren Spezifitäten, so erkennt man, daß das relative Überwiegen der Antikörperhäufigkeit bei Frauen (im Vergleich zu Männern) im wesentlichen durch die Rhesus-Antikörper getragen wird. Besonders hoch ist bei den Frauen die Anti-D-Häufigkeit. In allen Arbeiten ist der Häufigkeitsunterschied von Anti-D zwischen den Geschlechtern hochsignifikant. In Tübingen beträgt der χ^2-Wert 1971-74 21,80, 1979/80 13,33; die Irrtumswahrscheinlichkeit ist in beiden Untersuchungen kleiner als 0,1 %. In der Heidelberger Untersuchung (MAURER, BÜTTNER 1975) ergibt sich ein χ^2-Wert von 8,05; die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt zwischen 0,1 % und 0,5 %. Ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern ($0{,}025 < p < 0{,}05$) wird in allen Untersuchungen auch für Anti-C gezeigt (Tübingen 1971-74: $\chi^2 = 4{,}08$; Tübingen

1979/80: $\chi^2 = 4,43$; Heidelberg 1973/74: $\chi^2 = 4,73$). Für die übrigen Antikörper liegen in diesen Arbeiten keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen Männern und Frauen vor.

1.4. Anti-D

Anti-D war auch 1979/80 noch der häufigste Antikörper bei den Frauen. Jedoch kam es zwischen 1971-74 (S. 17) und 1979/80 zu keinem weiteren Häufigkeitsanstieg. Dies zeigt sich sowohl beim Vergleich der Tübinger Untersuchungen untereinander als auch beim Vergleich der Heidelberger Untersuchung von 1973/74 mit der neuesten von Tübingen.

Bei der Analyse der einzelnen Altersgruppen fällt 1971-74 und 1979/80 die überdurchschnittlich hohe Anti-D-Häufigkeit bei den 31-40jährigen Frauen auf (1971-74: 1,37 %, 1979/80: 0,98 %; kein signifikanter Unterschied). Während 1971-74 noch 0,73 % der 21-30jährigen Frauen ein Anti-D aufwiesen, fand man 1979/80 in dieser Gruppe kein Anti-D mehr. Dies läßt sich möglicherweise darauf zurückführen, daß die 21-30jährigen Frauen von 1979/80 ihr "Schwangerschaftsmaximum" erst nach 1970, d.h. nach Einführung der Rh-Immunprophylaxe erreicht hatten. Die Anti-D-Häufigkeiten für die 41-60jährigen Frauen waren in beiden Tübinger Untersuchungen identisch (41-50j.: 0,6 %, 51-60j.: 0,9 %). Die Werte für die 61-70jährigen und die über 70jährigen Frauen lagen zwar 1979/80 mit jeweils 0,53 % etwas höher als 1971-74 (61-70j.: 0,31 %, ≥71j.: 0,12 %), die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Bei den Männern kamen 1971-74 14 und 1979/80 8 Anti-D-Träger auf 10 000 Untersuchte (Häufigkeitsabnahme nicht signifikant). Die Entstehung dieser Antikörper kann man auf früher durchgeführte D-inkompatible Transfusionen oder Fremdblutinjektionen zurückführen.

Der Anti-D-Anteil an allen definierten Antikörpern war bei den Frauen 1971-74 doppelt so hoch und 1979/80 3,5mal so hoch wie bei den Männern (1971-74: 19 % (m), 38 % (w); 1979/80: 10,7 % (m), 37,5 % (w)).

1.5. Anti-Kell

Anti-K war in allen zitierten Untersuchungen (S. 17) der zweit- bis dritthäufigste Antikörper unter den definierten Antikörpern. Diesen Stellenwert hat er auch in der vorliegenden Untersuchung. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen in Tübingen und Heidelberg lag kein signifikanter Häufigkeitsunterschied vor. Dagegen kam es im Untersuchungsgut des Puget Sound Blood Center (Seattle, GIBLETT 1977) zwischen 1956/57 und 1974/75 zu einem hochsignifikanten Häufigkeitsanstieg für Anti-K ($\chi^2 = 32,72$; $p < 0,001$). Während sich die Anti-K-Häufigkeit 1956/57 nicht signifikant von den aufgeführten Tübinger und Heidelberger Ergebnissen unterschied, lag sie 1974/75 signifikant darüber (Seattle 1974/75 - Tübingen 1971-74: $\chi^2 = 30,32$, $p < 0,001$; Seattle 1974/75 - Tübingen 1979/80: $\chi^2 = 10,12$, $0,001 < p < 0,005$). Der Häufigkeitsanstieg im Puget Sound Blood Center und der signifikante Unterschied zu den Tübinger und Heidelberger Werten desselben Zeitraums dürfte im wesentlichen darauf zurückzuführen sein, daß das K-Antigen in Seattle bei der Durchführung von Bluttransfusionen nicht berücksichtigt wurde.

Besonders hoch war die Anti-K-Häufigkeit in der Nachuntersuchung von SCHRICKER und KLUGE (Erlangen 1976) aus den Jahren 1973 und 1974 mit 0,74 %. Dieser Wert lag signifikant über dem 1979/80 in Tübingen gefundenen ($\chi^2 = 13,01$; $p < 0,001$), obwohl in Erlangen das K-Antigen bei Transfusionen berücksichtigt wurde. Daß SCHRICKER und KLUGE (1976) dennoch Anti-K nach Transfusionen fanden, während zuvor keines vorhanden war, könnte man folgendermaßen erklären:

- in Notfällen wurde besonders bei älteren, Kell-negativen Patienten Kell-positives Blut übertragen; bei den über 60jährigen waren daher auch 2/3 der Antikörper Anti-K;
- ein Teil der Antikörper-Trägerinnen war bereits vor der Transfusion durch Schwangerschaft sensibilisiert, ohne daß Antikörper bisher nachweisbar waren; erst durch die Transfusion kam es durch den booster-effect zum Auftreten von Antikörpern.

Bei der Aufteilung der Antikörper auf die einzelnen Altersgruppen trat sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch bei OTTEN (1975) die höchste Anti-K-Häufigkeit bei den 41-50jährigen auf. 1979/80 kamen immerhin 44 Anti-K auf 10 000 41-50jährige Patienten. Da in Tübingen in der Regel vor jeder Transfusion das K-Antigen berücksichtigt wird, kann diese hohe Rate in dieser Altersgruppe nur durch Vortransfusion in anderen Krankenhäusern, die die K-Antigenbestimmung nicht durchführen, zustandekommen. Bei über 60jährigen Patienten wird auch in Tübingen, falls kein entsprechendes Blut vorhanden ist, K-inkompatibles Blut transfundiert. In dieser Altersgruppe ergab sich aber keine überdurchschnittlich hohe Anti-K-Häufigkeit.

Nach einer Studie von PINEDA et al. (1978) waren in der Mayo Clinic zwischen 1964 und 1973 irreguläre Antikörper die häufigste Ursache von Transfusionszwischenfällen. Anti-K war darunter der häufigste und gefährlichste Antikörper. Bei 10 von 44 durch irreguläre Antikörper bedingten Transfusionsreaktionen trat er auf. Acht von diesen zehn Patienten reagierten mit einer Sofortreaktion; vier davon starben. Von insgesamt sieben Todesfällen durch irreguläre Antikörper waren also 57 % durch Anti-K bedingt. Damit war Anti-K mit Abstand der gefährlichste Antikörper.

Angesichts der Häufigkeit von Anti-K - bei den Frauen kommt er nach Anti-D, bei den Männern nach Anti-Le^a - und der Gefährlichkeit eines Transfusionszwischenfalles (s.o.) muß ihm auch weiterhin besondere Beachtung geschenkt werden.

Es wäre daher wünschenswert, wenn das K-Antigen ebenso wie das D-Antigen vor jeder Transfusion routinemäßig bestimmt würde, um die Bildung von Anti-K möglichst zu vermeiden. Der Einwand, Anti-K würde bei der Kreuzprobe entdeckt werden (SPIELMANN, SEIDL 1980), trifft nur solange zu, als diese auch vollständig durchgeführt wird. In Notfallsituationen kann es vorkommen, daß keine Zeit bleibt, um auf das Ergebnis der letzten Stufe der Kreuzprobe zu warten; gerade in dieser Stufe wird aber ein Anti-K häufig erst "sichtbar". Bei vorheriger Bestimmung der Kell-Eigenschaft der Spender kann in einem solchen Fall Kell-negatives Blut transfundiert werden.

1.6. Lewis-Antikörper

Insgesamt stellten die Lewis-Antikörper in den Tübinger Untersuchungen von 1971-74 (OTTEN 1975) und 1979/80 22-25 % der definierten Antikörper. Ihre relative Häufigkeit lag zwischen 0,24 und 0,26 %.

Anti-Le^a war sowohl 1971-74 (OTTEN 1975) als auch 1979/80 der häufigste definierte Antikörper bei den männlichen Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. Zwischen 1966 (SCHNEIDER 1967) und 1971-74 (OTTEN 1975) kam es in derselben Klinik zu einem Anstieg der Anti-Le^a-Häufigkeit um das Siebenfache ($\chi^2 = 9,7$; $0,001 < p < 0,005$). Derselbe Wert wie 1966 in Tübingen lag in Heidelberg noch 1973/74 (MAURER, BÜTTNER 1975) vor.

Anti-Le^a kommt zwar in Tübingen häufiger als Anti-K vor, im Hinblick auf Transfusionszwischenfälle stellt es aber eine geringere Gefahr als Anti-K dar. Von den 44 durch irreguläre Antikörper verursachten Transfusionszwischenfällen in der Mayo Clinic (PINEDA et al. 1978) waren nur zwei durch Anti-Le^a (kombiniert mit Anti-Le^b bzw. Anti-Lu^a) bedingt. Es kam zu keinem Todesfall durch Anti-Le^a.

1.7. Unspezifische Kälteantikörper

Bei der Altersverteilung der in Tübingen gefundenen Kälteantikörper fällt auf, daß es in der Gruppe der 21-30jährigen und der über 60jährigen zu einem signifikanten Häufigkeitsanstieg zwischen 1971-74 und 1979/80 kam (21-30jährige: $\chi^2 = 6,29$, $0,01 < p < 0,025$; 61-70j.: $\chi^2 = 8,62$ und $\geq$ 71j.: $\chi^2 = 9,2$, jeweils $0,001 < p < 0,005$).

Da Kälteantikörper definitionsgemäß ihr Wirkungsoptimum unterhalb der Körpertemperatur haben, besteht bei normaler Körpertemperatur keine Hämolysegefahr. GIBLETT (1977) schreibt, daß es in seinem Untersuchungsgut in den letzten 20 Jahren, in denen über eine Million Transfusionen stattgefunden haben, kein einziges Mal zu einem Transfusionszwischenfall durch Kälteantikörper gekommen ist.

2. Irreguläre Blutgruppenantikörper bei Schwangeren (unter besonderer Berücksichtigung von Anti-D)

Die markanteste und bedeutendste Änderung unter den Antikörpern bei Schwangeren war wohl die Abnahme der Anti-D-Häufigkeit um 90 % innerhalb der letzten zehn Jahre. Der Anstieg der Registrierungen von Lewis-Antikörpern und unspezifischen Kälteantikörpern - wahrscheinlich durch verbesserte Nachweismethoden bedingt - bewirkte aber, daß die Gesamt-Antikörperhäufigkeit weniger sank als durch die Anti-D-Häufigkeitsabnahme zu erwarten war. Da unspezifische Kälteantikörper und Lewis-Antikörper im Hinblick auf einen Mhn praktisch keine Bedeutung haben, ist diese Entwicklung nicht gefährlich.

Die Anti-D-Häufigkeit von 1978/79 liegt mit 0,09 % auch deutlich unter den auf S. 20 aufgeführten Werten aus früheren Untersuchungen. 1970 war sie in der BRD nach einer großen Studie von STOLP, SCHLENTER und SCHNEIDER (1972) noch 0,76 %. In der Yorkshire-Region verzeichneten TOVEY et al. (1978) zwischen 1970/71 (1,03 %) und 1975/76 (0,37 %) eine Häufigkeitsabnahme um 64 %.

Die Ursache für den Rückgang der Anti-D-Häufigkeit ist mit größter Wahrscheinlichkeit die Einführung der Rh-Immunprophylaxe zwischen 1965 und 1970. Dafür sprechen auch die Ergebnisse aus gezielten Untersuchungen über die Wirkung der Rh-Immunprophylaxe. Beim Vergleich von behandelten und unbehandelten rh-negativen Frauen wiesen die behandelten Frauen stets hochsignifikant seltener Anti-D auf als die unbehandelten (S. 22 f). Für die Wirksamkeit der Rh-Immunprophylaxe spricht auch die Untersuchung von BOWMAN (1976). Er transfundierte 42 Männern D-positives Blut. 22 blieben unbehandelt, 20 erhielten Anti-D-Ig G . In der Kontrollgruppe entwickelten 81,8 % Antikörper, in der behandelten Gruppe trat kein Anti-D auf.

Als weitere mögliche Ursache für die Abnahme der Anti-D-Häufigkeit könnte man auch den Rückgang des Anteils der Frauen, die mehr als einmal schwanger werden, diskutieren. Da in der Regel Anti-D erst bei der zweiten Schwangerschaft registriert wird, käme es zu einem scheinbaren Anti-D-Rückgang. Dies allein reicht aber nicht aus, um eine Häufigkeitsabnahme von 90 % zu erklären.

Als mögliche Ursachen für das Auftreten von Anti-D unter den Schwangeren von 1978/79 kommen folgende Punkte in Betracht:

1) Die Sensibilisierung erfolgte
   a) durch eine Geburt vor Einführung der Rh-Immunprophylaxe,
   b) durch einen Abort, bei dem keine Rh-Immunprophylaxe vorgenommen worden war,
   c) während der ersten Schwangerschaft (BOWMAN et al. 1978, SCOTT et al. 1977),
   d) durch Transfusion Rh-positiven Blutes.
2) Die Rh-Immunprophylaxe hat nicht gewirkt.
3) Die Rh-Immunprophylaxe wurde nicht durchgeführt, da
   a) der Rh-Faktor falsch bestimmt wurde,

b) sie vergessen oder von der Patientin abgelehnt wurde,
c) weitere Kriterien, außer Rh-Inkompatibilität, erfüllt sein mußten:
   - Einschwemmung von fetalen Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf (positiver Hb F-Zellbefund)
   - ABO-Kompatibilität (Wenn die Mutter nicht die Blutgruppe AB hat, besitzt sie mindestens einen Antikörper aus dem ABO-System, der eindringende, ABO-inkompatible Blutzellen zerstört, bevor es zur Anti-D-Bildung kommen kann.)
   - Erstgebärende.

Die Punkte 1a und 1b waren mit Sicherheit bei drei der fünf sensibilisierten Frauen aus dem Untersuchungsgut von 1978/79 die Sensibilisierungsursachen. Bei einer Frau war bereits bei der ersten Schwangerschaft Anti-D nachweisbar, obwohl vorausgehende Schwangerschaften und Transfusionen verneint wurden. Es wäre daher möglich, daß es im Verlauf dieser ersten Schwangerschaft zur Sensibilisierung gekommen war. Über eine weitere Patientin wurde keine Auskunft erteilt.

In der Literatur werden die Punkte 1a und 1b ebenfalls als die häufigsten Sensibilisierungsursachen angegeben. Nach CHAVINIE und POISSONNIER (1978) verteilten sich nach 1970 die Sensibilisierungsursachen folgendermaßen: 60 % Geburten (1a), 28 % Aborte (1b), 5 % erste Schwangerschaft (1c), 7 % Transfusionen (1d). Bei den Frauen, für die Punkt 1c zutraf, kam es während der Schwangerschaft zu chirurgischen Manipulationen oder Traumata am Uterus oder zu spontanen Schwangerschaftsblutungen. LITWAK et al. (1969) fanden 1968 bei 36 % spontaner Aborte fetale Erythrocyten im mütterlichen Blutkreislauf.

Es ist daher bei entsprechender Rh-Konstellation zwischen Mutter und Kind erforderlich, daß die Rh-Immunprophylaxe nicht nur bei jeder Geburt, sondern auch bei jedem Abort durchgeführt wird.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 7 207 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden zwischen Januar 1979 und September 1980 147 irreguläre Antikörper mithilfe des routinemäßig durchgeführten Drei-Stufen-Tests nachgewiesen; dies entspricht einer Häufigkeit von 2,04 %. Gegenüber 1971-74 lagen für die gesamten und die einzelnen Antikörper keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede vor. Frauen wiesen mit 2,62 % signifikant häufiger Antikörper auf als Männer mit 1,54 %. Dieser Unterschied war im wesentlichen durch die sechsmal höhere Anti-D- und -C-Häufigkeit bei den Frauen gegenüber den Männern bedingt. Anti-Kell wies mit 0,15 % keinen signifikanten Häufigkeitsunterschied gegenüber 1971-74 auf. Angesichts seiner Gefährlichkeit bei Transfusionsreaktionen muß ihm auch weiterhin besondere Beachtung geschenkt werden. Um seine Entstehung zu vermeiden, sollte das Kell-Antigen, wie es in Tübingen seit 1967 geschieht, vor jeder Transfusion bestimmt werden bzw. bei dringenden Transfusionen nur Kell-negatives Blut transfundiert werden. Um jederzeit Kell-negative Konserven vorrätig zu haben, ist es erforderlich, alle Blutspender auf ihre Kell-Zugehörigkeit hin zu untersuchen. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollten genauso wie beim D-Faktor aus dem Etikett der Blutkonserve ersichtlich sein.

2. Anhand der Ergebnisse von Antikörper-Suchtests bei Schwangeren aus Baden-Württemberg (nicht aus der Tübinger Frauenklinik) wurden die Antikörperhäufigkeiten - besonders die Anti-D-Häufigkeit - von 1978/79 mit denen von 1968/69 verglichen. Während 1968/69 von 6 396 Schwangeren 58 (0,91 %) ein Anti-D aufwiesen, wurde 1978/79 nur noch bei fünf von 5 792 (0,09 %) Schwangeren ein Anti-D registriert. Die Anti-D-Häufigkeit bei Schwangeren hat also in den letzten zehn Jahren um 90 % abgenommen. Die Ursache für diesen Rückgang ist die Einführung der Rh-Immunprophylaxe zwischen 1965 und 1970.

LITERATUR

AILINGER, F., E. FRIEDL, M. AILINGER, J. BERG: Leitfaden der Biochemie.
Enke, Stuttgart 1980

ALLEN, F.H.Jun., L.K. DIAMOND and B. NIEDZIELA: A new blood-group antigen.
Nature 167, 482 (1951)

ANDRESEN, P.H.: The blood group system L. A new blood group L_2. A case of epistasy within the blood groups.
Acta Path. Microbiol. Scand. 25, 728-731 (1948)

ASCARI, W.Q., P. LEVINE and W. POLLACK: Incidence of maternal Rh immunization by ABO compatible and incompatible pregnancies.
Brit. Med. J. 1, 399-401 (1969)

BOWMAN, H.S.: Prenatal serodiagnosis of blood group sensitization. I. Incidence and specifity of maternal antibodies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 101, 614-622 (1968)

BOWMAN, H.S.: Effectiveness of prophylactic Rh immunosuppression after transfusion with D-positive blood.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124, 80-84 (1976)

BOWMAN, J.M., B. CHOWN, M. LEWIS, J.M. POLLACK: Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis.
Can. Med. Assoc. J. 118, 623-627 (1978)

BUNDSCHUH, G. und B. SCHNEEWEISS: Immunologie. Ein Nachschlagewerk.
3. Aufl., Fischer, Stuttgart, New York 1979

CALLENDER, S.T. and R.R. RACE: A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematodes diffusus.
Ann. Eugen.(London) 13, 102-117 (1948)

CHAVINIE, J., M.H. POISSONNIER: Prévention actuelle de l'immunisation Rhésus.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr.(Paris) 7, 569-575 (1978)

COOMBS, R.R.A., A.E. MOURANT and R.R. RACE: In-vivo isosensitisation of red cells in babies with hemolytic disease.
Lancet 1, 264-266 (1946)

CUTBUSH, M. and I. CHANARIN: The expected blood-group antibody, anti-Lu^b.
Nature 178, 855 (1956)

CUTBUSH, M., P.L. MOLLISON and D.M. PARKIN: A new human blood grpup.
Nature 165, 188-189 (1950)

DECASTELLO, A.V. und A. STURLI: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen.
Münch. med. Wschr. 49, 1090-1095 (1902)

DIAMOND, L.K.: The Rh problem through a retrospectroscope Philip Levine award presentation.
Am. J. Clin. Pathol. 62, 311-324 (1974)

FREDA, V.J., J.G. GORMAN and W. POLLACK: Prevention of Rh-hemolytic disease with Rh-immune globulin.
Am. J. Obstet. Gynecol. 128, 456-460 (1977)

GIBLETT, E.R.: Blood group alloantibodies: An assessment of some laboratory practices.
Transfusion (Philadelphia) 17, 299-308 (1977)

IKIN, E.W., A.E. MOURANT, H.J. PETTENKOFER and G. BLUMENTHAL: Discovery of the expected hemagglutinin, anti-Fy^b.
Nature 168, 1077-1078 (1951)

KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie.
Thieme, Stuttgart 1977

KOSLOWSKI, L., W. IRMER und K.-A. BUSHE: Lehrbuch der Chirurgie.
Schattauer, Stuttgart, New York 1978

LANDSTEINER, K.: Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.
Wien. klin. Wschr. 14, 1132-1134 (1901)

(a) LANDSTEINER, K. and P. LEVINE: A new agglutinable factor differentiating individual human bloods.
Proc. Soc. Exper. Biol.(New York) 24, 600 (1927)

(b) LANDSTEINER, K. and P. LEVINE: Further observations on individual differences of human blood.
Proc. Soc. Exper. Biol.(New York) 24, 941-942 (1927)

LANDSTEINER, K. and A.S. WIENER: An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.(New York) 43, 223 (1940)

LEVINE, P. and R.E. STETSON: An unusual case of intragroup agglutination.
J. Amer. Med. Ass. 113, 126-127 (1939)

LEVINE, P., M. BACKER, M. WIGOD and R. PONDER: A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99,8 % of all bloods.
Science 109, 464-466 (1949)

LEVINE, P., A.B. KUHMICHEL, M. WIGOD and E. KOCH: A new blood factor, s, allelic to S.
Proc. Soc. Exper. Biol.(New York) 78, 218-220 (1951)

LITWAK, O., H.F. TASWELL and E.A. BANNER: Transplacental fetal bleeding in spontaneous abortion.
Lancet 2, 1161 (1969)

MAURER, C., J. BÜTTNER: Die Häufigkeit irregulärer Erythrocyten-Antikörper.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1567-1570 (1975)

MOURANT, A.E.: A 'new' human blood group antigen of frequent occurrence.
Nature 158, 237-238 (1946)

OTTEN, J.-E.: Häufigkeit irregulärer Blutgruppenantikörper im chirurgischen Patientengut unter Berücksichtigung einer Altersverteilung.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1975

PEPPERELL, R.J., J.U. BARRIE and J.R. FLIEGNER: Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient.
Med. J. Aust. 2, 453-456 (1977)

PINEDA, A.A., S.M.Jun. BRZICA and H.F. TASWELL: Hemolytic transfusion reaction. Recent experience in a large blood bank.
Mayo Clin. Proc. 53, 378-390 (1978)

PLAUT, G., E.W. IKIN, A.E. MOURANT, R. SANGER and R.R. RACE: A new blood group antibody, anti-Jk^b.
Nature 171, 431 (1953)

PROKOP, O. und W. GÖHLER: Die menschlichen Blutgruppen. 4. Aufl., Fischer, Stuttgart, New York 1976

RACE, R.R. und R. SANGER: Blood groups in man. 5^{th} Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, Edinburgh 1968

SACHS, V.: Einst und jetzt: Bluttransfusion. Zur Geschichte des Transfusionswesens bis zum Zweiten Weltkrieg.
Münch. med. Wschr. 110, 73-79 (1968)

SCHNEIDER, W.: Grundlagen der Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin. Eine Anleitung für den Studierenden. (Unveröffentlicht)

SCHNEIDER, W. und W. DIECKMANN: Über das Vorkommen von blutgruppenspezifischen Antikörpern im chirurgischen Krankengut.
Med. Welt 18, 723-724 (1967)

SCHRICKER, K.T. und R. KLUGE: Isoimmunantikörperbildung nach Bluttransfusionen.
Prakt. Anaesth. 11, 303-309 (1976)

SCOTT, J.R., A.E. BEER, L.R. GUY, M. LIESCH and G. ELBERT: Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas. Fetomaternal versus maternofetal bleeding.
Obstet. Gynecol. 49, 9-14 (1977)

SPIELMANN, W., S. SEIDL: Einführung in die Immunhämatologie und Transfusionskunde.
2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1980

STOLP, W., W. SCHLENTER und J. SCHNEIDER: Stand der Rhesusprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde (Stuttgart) 32, 762-772 (1972)

TOVEY, L.A.D., J. MURRAY, B.J. STEVENSON and J.M. TAVERNER: Prevention of Rh hemolytic disease.
Brit. Med. J. 2, 106-108 (1978)

WALSH, R.J. and C. MONTGOMERY: A new human isoagglutinin subdividing the MN blood groups.
Nature 160, 504 (1947)

WATKINS, W.M.: Biochemistry of blood cell membrane antigens.
Rev. Fr. Transfus. Immunohématol. 22, 35-57 (1979)

WOODROW, J.C.: Effectiveness of Rh prophylaxis. Paper given at Bonn working party.
Haematologia (Budapest) 8, 281-290 (1974)

WOODROW, J.C. and W.T.A. DONOHOE: Rh immunization by pregnancy: Results of a survey and their relevance to prophylactic therapy.
Brit. Med. J. 4, 139-144 (1968)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Schneider für die Themenstellung und die freundliche und hilfreiche Anleitung zur Durchführung dieser Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 25.1.1957 wurde ich, Edith Ailinger, als Tochter des Zollbeamten Friedrich Friedl und seiner Ehefrau, der Lehrerin Anna, geb. Woldrich, in Passau geboren. Ein Jahr nach meiner Einschulung übersiedelten meine Eltern mit mir nach Reutlingen. Dort bestand ich 1976 die Reifeprüfung am Isolde-Kurz-Gymnasium.

Nach einem zweimonatigen Krankenpflegepraktikum begann ich 1976 an der Universität Tübingen mein Medizinstudium. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich 1978, die Erste Ärztliche Prüfung 1979, die Zweite Ärztliche Prüfung 1982.

1980 erschienen mehrere Kapitel von mir in dem Buch "Leitfaden der Biochemie" im Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. Meine Famulaturen absolvierte ich auf den Gebieten der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin und Chirurgie.

Im Sommer 1981 heiratete ich den Medizinstudenten Franz Ailinger. 1982/83 absolvierte ich mein Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Reutlingen. Am 29. April 1983 bestand ich die Dritte Ärztliche Prüfung.